

JC20 Rec'd PCT/PTO 08 AUG 2009

DOCKET NO.: 275155US0PCT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Yoshinori KYOTANI, et al.

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HERewith

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/JP04/03487

INTERNATIONAL FILING DATE: March 16, 2004

FOR: WATER-SOLUBLE PHENYLPYRIDAZINE DERIVATIVE AND MEDICINE
CONTAINING THE SAME**REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION**Commissioner for Patents
Alexandria, Virginia 22313

Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

COUNTRY
Japan**APPLICATION NO**
2003-073403**DAY/MONTH/YEAR**
18 March 2003

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. PCT/JP04/03487. Receipt of the certified copy(s) by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

Respectfully submitted,
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon
Attorney of Record
Registration No. 24,618
Surinder Sachar
Registration No. 34,423
Corwin P. Umbach, Ph.D.
Registration No. 40,211

Customer Number

22850

(703) 413-3000
Fax No. (703) 413-2220
(OSMMN 08/03)

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

16. 3. 2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2003年 3月18日

出 願 番 号
Application Number: 特願2003-073403
[ST. 10/C]: [JP2003-073403]

出 願 人
Applicant(s): 興和株式会社

REC'D 29 APR 2004

WIPO

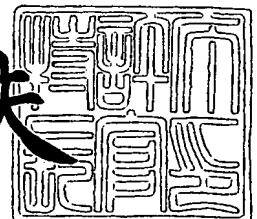
PCT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 4月14日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願
【整理番号】 P01011503
【あて先】 特許庁長官 殿

【発明者】

【住所又は居所】 東京都東大和市立野 3 丁目 1 2 9 3-1 0-2-1 1 2

【氏名】 京谷 善徳

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県志木市館 2 丁目 4-4-2 0 6

【氏名】 古志 朋之

【発明者】

【住所又は居所】 東京都府中市四谷 6 丁目 1 8-1 8

【氏名】 執行 洋陸

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県狭山市北入曾 4 5 9-1 6

【氏名】 吉崎 栄男

【発明者】

【住所又は居所】 東京都東村山市秋津町 1 丁目 2 5-7

【氏名】 北村 崇博

【発明者】

【住所又は居所】 東京都八王子市大和田町 5 丁目 3 1-1 8

【氏名】 竹村 俊司

【発明者】

【住所又は居所】 東京都東大和市新堀 3 丁目 1 9-3-3 0 5

【氏名】 安岡 京子

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県朝霞市栄町 2 丁目 9-2 1

【氏名】 戸塚 順子

【発明者】**【住所又は居所】** 東京都杉並区上荻 4 丁目 4 - 1 - 2 0 2**【氏名】** 佐藤 精一**【特許出願人】****【識別番号】** 000163006**【氏名又は名称】** 興和株式会社**【代理人】****【識別番号】** 110000084**【氏名又は名称】** 特許業務法人アルガ特許事務所**【代表者】** 有賀 三幸**【手数料の表示】****【予納台帳番号】** 164232**【納付金額】** 21,000円**【提出物件の目録】****【物件名】** 明細書 1**【物件名】** 図面 1**【物件名】** 要約書 1**【プルーフの要否】** 要

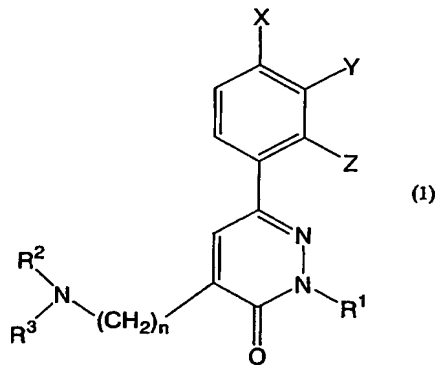
【書類名】 明細書

【発明の名称】 水溶性フェニルピリダジン誘導体及びこれを含有する医薬

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (1) :

【化 1】



(式中、 R^1 は置換基を有していても良いアルキル基又は置換基を有していても良いアルケニル基を示し；

R^2 及び R^3 は、それぞれ水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、ジヒドロキシアルキル基又はアルキニル基を示すが、 R^2 と R^3 が隣接する窒素原子と一緒にあって、置換基を有していてもよい含窒素飽和複素環式基を形成してもよく；

X、Y及びZはそれぞれ水素原子、ハロゲン、置換基を有していても良いアルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基又は置換基を有していても良いアリール基を示し；

nは1～5の数を示す。ただし、 R^1 がベンジル基又は C_1 ～ C_3 アルキル基のとき、 R^2 及び R^3 は水素原子又は同時に同一の C_1 ～ C_3 アルキル基ではない。)で表されるフェニルピリダジン誘導体又はその塩。

【請求項 2】 R^1 が置換基を有していてもよい炭素数1～7のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数2～7のアルケニル基である請求項1記載の化合物。

【請求項 3】 R^1 におけるアルキル又はアルケニル基の置換基が、炭素数6～14のアリール基又は1～3個の窒素原子を有する5又は6員環のヘテロア

リール基であり、当該アリール又はヘテロアリール基にはハロゲン原子、アルキル基及びアルコキシ基から選ばれる 1～3 個が置換していてもよいものである請求項 2 記載の化合物。

【請求項 4】 R^2 及び R^3 が、それぞれ水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、ジヒドロキシアルキル基又はアルキニル基を示すか、 R^2 と R^3 が隣接する窒素原子と一緒にあって 5～7 員の窒素含有飽和複素環式基を形成してもよく、当該複素環式基にはハロゲン原子、アルキル基、アルコキシカルボニル基又はアラルキル基が置換していてもよいものである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】 X、Y 及び Z が、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、アルキル基（ハロゲン又はアルコキシ基が置換していてもよい）、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基又は C_6-C_{14} アリール基（ハロゲン、アルキル基又はアルコキシ基が置換していてもよい）である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6】 R^1 がイソブチル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、シンナミル基、ハロゲノシンナミル基、ベンジル基、ハロゲノベンジル基、ジハロゲノベンジル基又は（ハロゲノフェニル）プロピル基であり； R^2 及び R^3 が、それぞれ水素原子、 C_{1-7} アルキル基、 C_{1-7} ヒドロキシアルキル基又はプロパルギル基であり； R^2 と R^3 が形成する複素環式基が、 C_{1-7} アルキル又はベンジル基が置換していてもよいピペラジニル基、ピペリジノ基、ピロリジノ基又はモルホリノ基であり；X がメチル基、メトキシ基、メチルチオ基又はハロゲン原子であり；Y が水素原子、メチル基又はハロゲン原子であり；Z が水素原子であり；n が 1 又は 3 である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 7】 4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン、2-シクロプロピルメチル-4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H

ーピリダジン-3-オン、4-N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノメチル-2-シクロプロピルメチル-6- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) -2H-ピリダジン-3-オン、4-アミノメチル-2-シクロプロピルメチル-6- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) -2H-ピリダジン-3-オン、4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-6- (4-メチルフェニル) -2H-ピリダジン-3-オン、4-ジエチルアミノメチル-2-イソブチル-6- (4-メチルフェニル) -2H-ピリダジン-3-オン、4-N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノメチル-6- (4-メチルフェニル) -2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン、6- (4-フルオロ-3-メチルフェニル) -2-イソブチル-4- (4-メチル-1-ピペラジニル) メチル-2H-ピリダジン-3-オン、4-ジメチルアミノメチル-6- (4-フルオロ-3-メチルフェニル) -2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン、4-N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノメチル-6- (3, 4-ジフルオロフェニル) -2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン、2- (4-クロロシンナミル) -6- (4-フルオロ-3-メチルフェニル) -4- (4-メチル-1-ピペラジニル) メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2-シクロプロピルメチル-4- (4-メチル-1-ピペラジニル) メチル-6- [4- (メチルチオ) フェニル] -2H-ピリダジン-3-オン、4-N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノメチル-2-シクロプロピルメチル-6- [4- (メチルチオ) フェニル] -2H-ピリダジン-3-オン、2-シクロプロピルメチル-4-ジメチルアミノメチル-6- [4- (メチルチオ) フェニル] -2H-ピリダジン-3-オン、2-イソブチル-6- [4- (メチルチオ) フェニル] -4-プロパルギルアミノメチル-2H-ピリダジン-3-オン、4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-6- [4- (メチルチオ) フェニル] -2H-ピリダジン-3-オン、2- (4-クロロベンジル) -4-ジメチルアミノメチル-6- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) -2H-ピリダジン-3-オン、2-シクロペンチルメチル-6- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) -4- (4-メチル-1-ピペラジニル) メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2-シクロペンチルメチル-4-ジメチルアミノメチル-6- (3-フルオロ-4-

メトキシフェニル) - 2 H-ピリダジン-3-オン、2-シクロペンチルメチル
- 6 - (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 4 - (1-ピペラジニル) メ
チル-2 H-ピリダジン-3-オン、4-アミノメチル-2-シクロペンチルメ
チル-6 - (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 2 H-ピリダジン-3-
オン、2 - (4-フルオロベンジル) - 6 - (3-フルオロ-4-メトキシフェ
ニル) - 4 - (4-メチル-1-ピペラジニル) メチル-2 H-ピリダジン-3
-オン、4-ジメチルアミノメチル-2 - (4-フルオロベンジル) - 6 - (
3-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 2 H-ピリダジン-3-オン、2 - (
4-フルオロベンジル) - 6 - (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 4 -
(1-ピペラジニル) メチル-2 H-ピリダジン-3-オン、4-アミノメチル
- 2 - (4-フルオロベンジル) - 6 - (3-フルオロ-4-メトキシフェニル
) - 2 H-ピリダジン-3-オン、4-アミノメチル-2 - (4-クロロベンジ
ル) - 6 - (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 2 H-ピリダジン-3-
オン、2 - (3, 4-ジフルオロベンジル) - 6 - (3-フルオロ-4-メトキ
シフェニル) - 4 - (4-メチル-1-ピペラジニル) メチル-2 H-ピリダジ
ン-3-オン、2 - (3, 4-ジフルオロベンジル) - 4-ジメチルアミノメチ
ル-6 - (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 2 H-ピリダジン-3-オ
ン、6 - (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 2 - [3 - (4-フルオロ
フェニル) プロピル] - 4 - (4-メチル-1-ピペラジニル) メチル-2 H-
ピリダジン-3-オン、4-ジメチルアミノメチル-6 - (3-フルオロ-4-
メトキシフェニル) - 2 - [3 - (4-フルオロフェニル) プロピル] - 2 H-ピ
リダジン-3-オン、4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル) アミノメチル
- 6 - (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 2 - [3 - (4-フルオロフ
ェニル) プロピル] - 2 H-ピリダジン-3-オン、6 - (3-フルオロ-4-
メトキシフェニル) - 2 - [3 - (4-フルオロフェニル) プロピル] - 4 - (1
-ピペラジニル) メチル-2 H-ピリダジン-3-オン、4-アミノメチル-6
- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 2 - [3 - (4-フルオロフェニ
ル) プロピル] - 2 H-ピリダジン-3-オン、2 - (4-クロロシンナミル)
- 6 - (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 4 - [4 - (2-ヒドロキシ

エチル) - 1 - ピペラジニル]メチル - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、2 - (4 - クロロシンナミル) - 6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル)メチル - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、2 - シクロプロピルメチル - 6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - [3 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル)プロピル] - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、2 - シクロプロピルメチル - 4 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、2 - シクロプロピルメチル - 6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - [3 - (1 - ピペラジニル)プロピル] - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、4 - (3 - アミノプロピル) - 2 - シクロプロピルメチル - 6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、又はそれらの塩である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 8】 R^1 がハロゲノベンジル基、ジハロゲノベンジル基、(ハロゲノフェニル)エチル基、(ジハロゲノフェニル)エチル基、(ハロゲノフェニル)プロピル基及び(ジハロゲノフェニル)プロピル基から選ばれる基であり； R^2 (R^3) N- がアミノ基、ジメチルアミノ基、ピペラジニル基及び N-メチルピペラジニル基から選ばれる基であり；X がハロゲン原子又はメトキシ基であり；Y がメチル基又はハロゲン原子であり；Z が水素原子であり；n が 1 又は 3 である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 9】 R^1 がクロロベンジル基、ジクロロベンジル基、フルオロベンジル基、ジフルオロベンジル基、(クロロフェニル)エチル基、(ジクロロフェニル)エチル基、(クロロフェニル)プロピル基及び(ジクロロフェニル)プロピル基から選ばれる基であり； R^2 (R^3) N- がアミノ基、ジメチルアミノ基、ピペラジニル基及び N-メチルピペラジニル基から選ばれる基であり；X がハロゲン原子又はメトキシ基であり；Y がメチル基又はハロゲン原子であり；Z が水素原子であり；n が 1 又は 3 である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 10】 2 - [3 - (4 - クロロフェニル)プロピル] - 6 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル)メチル - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、

2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

2-[3-(3-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

2-(4-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-[3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オン、

4-(3-アミノプロピル)-2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、

2-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

2-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

2-(2,6-ジクロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

2-(2,6-ジクロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

4-アミノメチル-2-(2,6-ジクロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、

2-[3-(2,6-ジクロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-

メチルフェニル) - 4 - (4-メチル-1-ピペラジニル) メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

2 - (3, 4-ジフルオロベンジル) - 6 - (4-フルオロ-3-メチルフェニル) - 4 - (4-メチル-1-ピペラジニル) メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

4-アミノメチル-2 - (2-クロロベンジル) - 6 - (4-フルオロ-3-メチルフェニル) - 2H-ピリダジン-3-オン、

2 - (4-フルオロベンジル) - 6 - (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 4 - [3 - (4-メチル-1-ピペラジニル) プロピル] - 2H-ピリダジン-3-オン、

2 - (4-フルオロベンジル) - 6 - (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 4 - [3 - (1-ピペラジニル) プロピル] - 2H-ピリダジン-3-オン、

2 - [3 - (2-クロロフェニル) プロピル] - 6 - (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 4 - (4-メチル-1-ピペラジニル) メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

2 - [3 - (4-クロロフェニル) プロピル] - 6 - (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 4 - (4-メチル-1-ピペラジニル) メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

4-アミノメチル-2 - [3 - (2-クロロフェニル) プロピル] - 6 - (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 2H-ピリダジン-3-オン、

4-アミノメチル-2 - [3 - (4-クロロフェニル) プロピル] - 6 - (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 2H-ピリダジン-3-オン、

2-シクロプロピルメチル-6 - (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 4 - [3 - (1-ピペラジニル) プロピル] - 2H-ピリダジン-3-オン、

4 - (3-アミノプロピル) - 2-シクロプロピルメチル-6 - (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 2H-ピリダジン-3-オン、

2 - (4-フルオロベンジル) - 6 - (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 4 - (4-メチル-1-ピペラジニル) メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

2-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

2-(3,4-ジフルオロベンジル)-4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、

2-(4-クロロシンナミル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

2-(4-クロロシンナミル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

4-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、

4-アミノメチル-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、

2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、又はそれらの塩である請求項1記載の化合物。

【請求項11】 2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2-(4-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、4-(3-アミノプロピル)-2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、2-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2

H-ピリダジン-3-オン、2-(2, 6-ジクロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2 H-ピリダジン-3-オン、2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2 H-ピリダジン-3-オン、2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2 H-ピリダジン-3-オン、2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-[3-(1-ピペラジニル)プロピル]-2 H-ピリダジン-3-オン、4-(3-アミノプロピル)-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2 H-ピリダジン-3-オン、2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2 H-ピリダジン-3-オン、2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(1-ピペラジニル)メチル-2 H-ピリダジン-3-オン、2-(3, 4-ジフルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2 H-ピリダジン-3-オン、2-(3, 4-ジフルオロベンジル)-4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2 H-ピリダジン-3-オン、2-(4-クロロシンナミル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2 H-ピリダジン-3-オン、2-(4-クロロシンナミル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]メチル-2 H-ピリダジン-3-オン、4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2 H-ピリダジン-3-オン、4-アミノメチル-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2 H-ピリダジン-3-オン、2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2 H-ピリダジン-3-オン、又はそれらの塩である請求項1記載の化合物

。 【請求項 12】 2- (3, 4-ジフルオロベンジル) -4-ジメチルアミノメチル-6- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) -2H-ピリダジン-3-オン、2- (4-クロロシンナミル) -6- (4-フルオロ-3-メチルフェニル) -4- (4-メチル-1-ピペラジニル) メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2- (4-フルオロベンジル) -6- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) -4- (1-ピペラジニル) メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2-[3- (4-クロロフェニル) プロピル]-6- (4-フルオロ-3-メチルフェニル) -4- (4-メチル-1-ピペラジニル) メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2- (4-クロロシンナミル) -6- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) -4- (4-メチル-1-ピペラジニル) メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2- (4-クロロシンナミル) -6- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) -4-[4- (2-ヒドロキシエチル) -1-ピペラジニル]メチル-2H-ピリダジン-3-オン、又はそれらの塩である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 13】 請求項 1～12 のいずれか 1 項記載の化合物又はその塩を有効成分とする医薬。

【請求項 14】 インターロイキン-1 β 産生亢進に起因する疾患の予防治療薬である請求項 13 記載の医薬。

【請求項 15】 免疫系疾患、炎症性疾患、虚血性疾患、骨粗鬆症又は敗血症の予防治療薬である請求項 13 記載の医薬。

【請求項 16】 リウマチ、関節炎又は炎症性大腸炎の予防治療薬である請求項 13 記載の医薬。

【請求項 17】 請求項 1～12 のいずれか 1 項記載の化合物又はその塩を有効成分とするインターロイキン-1 β 産生抑制剤。

【請求項 18】 請求項 1～12 のいずれか 1 項記載の化合物又はその塩、及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。

【請求項 19】 インターロイキン-1 β 産生亢進に起因する疾患の予防治療用医薬組成物である請求項 18 記載の医薬組成物。

【請求項 20】 免疫系疾患、炎症性疾患、虚血性疾患、骨粗鬆症又は敗血症の予防治療用医薬組成物である請求項 18 記載の医薬組成物。

【請求項 21】 リウマチ、関節炎又は炎症性大腸炎の予防治療用医薬組成物である請求項 18 記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、優れたインターロイキン-1 β 産生抑制作用を示し、水溶性及び経口吸収性が高く、免疫系疾患、炎症性疾患、虚血性疾患等の予防及び治療に有用な水溶性フェニルピリダジン誘導体、並びにこれを有効成分とする医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】

多くの疾患、例えばリウマチ、関節炎、骨粗鬆症、炎症性大腸炎、免疫不全症候群、敗血症、肝炎、腎炎、虚血性疾患、インスリン依存性糖尿病、動脈硬化、パーキンソン病、アルツハイマー病、白血病などにおいて、炎症性サイトカインであるインターロイキン-1 β の産生亢進が認められる。このインターロイキン-1 β は、コラーゲナーゼやPLA2のような炎症に関与すると考えられている酵素の合成を誘導し、また動物において関節内注射をするとリウマチ様関節炎に非常に似た関節破壊をもたらす。一方、正常な生体においてインターロイキン-1 β は、インターロイキン-1レセプター、可溶性インターロイキン-1レセプター、インターロイキン-1レセプターアンタゴニストによりその活性が制御されている。

【0003】

各種疾患モデルに対し、それら生体活性抑制物質の遺伝子組換え体、抗インターロイキン-1 β 抗体及び抗レセプター抗体を用いた研究ならびにノックアウトマウスを用いた研究からインターロイキン-1 β が生体内で重要な役割を演じていることが明らかにされ、インターロイキン-1 β の抑制作用を有する物質はそれら疾患の治療薬として期待されるようになった。

【0004】

例えば、それら多くの疾患のうち、リウマチの治療に使用されている免疫抑制剤やステロイドがインターロイキン-1 β の産生を抑制することが報告されている。現在開発中の薬物においても、例えばベンゾイルプロピオン酸誘導体であるKE298(日本炎症学会(11回)、1990年)は免疫調整剤であるがインターロイキン-1 β 産生抑制作用も有することが報告されている。また、COX-2 選択的阻害剤と言われる一群の化合物においても、例えば、フェノキシスルホンアニリド誘導体であるニメスリド(特許文献1 参照) や、フェノキシベンゾピラン誘導体であるT-614(特許文献2 参照)、また、デュアルインヒビター(COX-1/5-L0)であるテニダップ(オキシインドール誘導体)においてもインターロイキン-1 β 産生抑制作用が認められる。

【0005】

しかしながら、これらの化合物はいずれも、インターロイキン-1 β 産生抑制作用が主作用ではなく、本来の作用に比べ低い活性しか有していない。

【0006】

近年、インターロイキン-1 β 産生抑制作用を目的にした合成研究が増大している。産生抑制剤としては、炎症シグナルの細胞核への伝達過程および転写翻訳段階を抑制する化合物群とインターロイキン-1 β の前駆体をプロセッシングする酵素ICEを阻害する化合物群に分類される。前者の作用を有すると推定される化合物としては、SB203580(特許文献3 参照)、FR167653(非特許文献1 参照)、E-5090(特許文献4 参照)、CGP47969A(非特許文献2 参照)、ヒドロキシインドール誘導体(非特許文献3 参照)、および トリアリール基ピロール誘導体(特許文献5 参照) などが; 後者の作用を有すると推定される化合物としては、ペプチド化合物であるVE-13,045(非特許文献4 参照) などが知られている。

【0007】

しかしながら、これらの化合物はいずれも、十分なインターロイキン-1 β 産生抑制効果が得られるものではなかった。

【0008】

一方、5,6-ジフェニルピリダジン誘導体が、鎮痛・消炎作用を有することが知

られている(非特許文献5参照)。また6-フェニルピリダジノン類が強心薬として有用であることが報告されている(特許文献6参照)。しかしながらこれらのピリダジン類は、インターロイキン- 1β 産生抑制作用については、まったく知られていなかった。

【0009】**【特許文献1】**

独国特許出願公開第2333643号公報

【特許文献2】

米国特許第4,954,518

【特許文献3】

特表平7-503017号公報

【特許文献4】

欧州特許出願公開第376288号公報

【特許文献5】

国際公開WO 9705878号公報

【特許文献6】

米国特許第4,404,203

【非特許文献1】

Eur. J. Pharm., 327, 1997, 169-175

【非特許文献2】

Gastroenterology, 1995, 109, 812-818

【非特許文献3】

Eur. J. Med. Chem., 1996, 31, 187-198

【非特許文献4】

Cytokine, 8(5), 1996, 377-386

【非特許文献5】

Eur. J. Med. Chem., 1979, 14, 53-60

【0010】

【発明が解決しようとする課題】

また、本発明者らはW099/44995でフェニルピリダジン誘導体に高いインターロイキン-1 β 産生抑制作用があることを既に報告している。又最近、インターロイキン-1 β 産生抑制作用を有するフェニルピリダジン誘導体（特開平7-69894, W098/41511, W099/10331, W099/10332, W099/25697, W000/50408）としていくつか報告されているが、本発明化合物とは化学構造が異なるものである。

【0011】

【課題を解決するための手段】

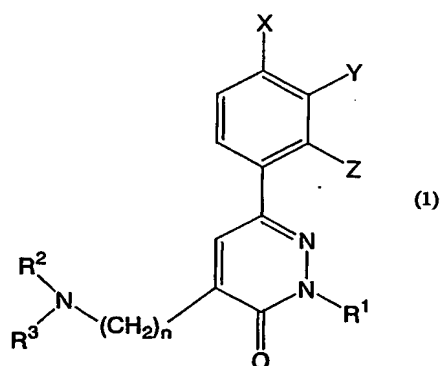
W099/44995に記載の化合物は、強力なインターロイキン-1 β 産生抑制作用を有するが、水溶性が低く、錠剤等の製剤化にあたってはさらなる検討が必要であった。そこで、本発明者は、6-フェニルピリダジン-3-オンの4位に置換又は無置換のアミノアルキル基を導入することにより、飛躍的に水溶性が向上し、経口吸収性が良好であって、なおかつインターロイキン-1 β 産生抑制効果に優れていることから、免疫系疾患、炎症性疾患、虚血性疾患等の予防及び治療薬として有用な化合物が得られることを見出し、本発明を完成した。

【0012】

すなわち、本発明は、一般式（1）

【0013】

【化2】



【0014】

（式中、R¹は置換基を有していても良いアルキル基又は置換基を有していても良いアルケニル基を示し；

R^2 及び R^3 は、それぞれ水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、ジヒドロキシアルキル基又はアルキニル基を示すが、 R^2 と R^3 が隣接する窒素原子と一緒にあって、置換基を有していてもよい含窒素飽和複素環式基を形成してもよく；

X、Y及びZはそれぞれ水素原子、ハロゲン、置換基を有していても良いアルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基又は置換基を有していても良いアリール基を示し；

nは1～5の数を示す。ただし、 R^1 がベンジル基又は C_1-C_3 アルキル基のとき、 R^2 及び R^3 は水素原子又は同時に同一の C_1-C_3 アルキル基ではない。)で表されるフェニルピリダジン誘導体又はその塩を提供するものである。

【0015】

また、本発明は、当該フェニルピリダジン誘導体(1)又はその塩を有効成分とする医薬を提供するものである。

【0016】

また、本発明は、当該フェニルピリダジン誘導体(1)又はその塩及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供するものである。

【0017】

また、本発明は、当該フェニルピリダジン誘導体(1)又はその塩の医薬製造のための使用を提供するものである。

【0018】

さらに本発明は、当該ピリダジン誘導体(1)又はその塩を投与することを特徴とするインターロイキン-1 β 産生亢進に起因する疾患の処置方法を提供するものである。

【0019】

【発明の実施の形態】

一般式(1)中、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、ジヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基及びアルキルスルホニル基のアルキル基部分は炭素数1～12のもの、より好ましくは炭素数1～7のものを示す。これらのアルキル基部分としては、直鎖、分岐鎖、環状又は環

状構造を有するもの、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロプロピルメチル基、シクロプロピルエチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基等が挙げられる。

【0020】

一般式(1)中、 R^1 で示されるアルキル基としては炭素数1~12、さらに炭素数1~7、特に炭素数4~7のものが好ましい。このアルキル基には、直鎖、分岐鎖、環状又は環状構造を有するものが含まれ、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソブチル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロプロピルメチル基、シクロプロピルエチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基等が挙げられ、特にメチル基、エチル基、イソブチル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基が好ましい。

【0021】

R^1 で示されるアルケニル基としては、炭素数2~12のもの、特に炭素数2~7のものが好ましい。当該アルケニル基としては、直鎖又は分岐鎖のもの、例えばビニル基、プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基等が挙げられる。

【0022】

R^1 で示されるアルキル基及びアルケニル基に置換し得る基としては、置換基を有していてもよいアリール基及び置換基を有していてもよいヘテロアリール基が挙げられる。ここでアリール基としては、炭素数6~14のアリール基、例えばフェニル基及びナフチル基等が挙げられ、特にフェニル基が好ましい。また、ヘテロアリール基としては、1~3個の窒素原子を有する5又は6員環のヘテロアリール基、たとえばピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基等が挙げられ、特にピリジル基が好ましい。

【0023】

これらのアリール基又はヘテロアリール基に置換する基としては、ハロゲン原

子、アルキル基、アルコキシ基等の1～3個が挙げられる。ここでハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられ、特にフッ素原子、塩素原子が好ましい。またアルキル基、アルコキシ基としては炭素数1～12、特に炭素数1～7のものが好ましい。

【0024】

R²及びR³で示されるアルキル基、ヒドロキシアルキル基及びジヒドロキシアルキル基としては、炭素数1～12、特に炭素数1～7のものが好ましい。これらの基としては直鎖又は分岐鎖のものが好ましく、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシブチル基、ジヒドロキシプロピル基、ジヒドロキシブチル基等が挙げられる。

【0025】

R²及びR³で示されるアルキニル基としては炭素数3～12、特に炭素数3～7のものが挙げられ、例えばプロパルギル基（2-プロピニル基）等が挙げられる。

【0026】

R²及びR³が隣接する窒素原子と一緒に形成する窒素含有飽和複素環式基としては、5～7員の飽和複素環、例えばピロリジニル基、ピペリジノ基、ピペラジニル基、ホモピペラジニル基、モルホリノ基等が挙げられ、特にピペラジニル基、ピペリジノ基、モルホリノ基が好ましい。

【0027】

これらの複素環式基に置換する基としては、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシカルボニル基、アラルキル基等が挙げられる。ここでハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。アルキル基としては炭素数1～12、好ましくは炭素数1～7のものが挙げられる。アルコキシカルボニル基としてはC₁-C₁₂アルキルオキシカルボニル基、好ましくはC₁-C₇アルコキシカルボニル基が挙げられる。アラルキル基としてはフェニルC₁-C₇アルキル基、特にベンジル基が好ましい。

【0028】

X、Y、Zで示されるハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。アルキル基としては炭素数1～12のもの、特に炭素数1～7のものが好ましく、直鎖又は分岐鎖のものが特に好ましい。当該アルキル基に置換する基としてはハロゲン原子、アルコキシ基等が挙げられる。アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基としては、炭素数1～12のもの、特に炭素数1～7のものが好ましく、直鎖又は分岐鎖のものが特に好ましい。具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、プロピルスルフィニル基、イソプロピルスルフィニル基、ブチルスルフィニル基、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基等が挙げられる。アリール基としては、炭素数6～14のアリール基、例えばフェニル基、ナフチル基等が挙げられ、特にフェニル基が好ましい。当該アリール基に置換する基としてはハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基等が挙げられる。

【0029】

nは1～5の数を示すが、1～3がより好ましく、1又は3が特に好ましい。

また、 R^1 がベンジル基又は C_1-C_3 アルキル基のとき、 R^2 及び R^3 は水素原子又は同時に同一の C_1-C_3 アルキル基ではない。

【0030】

一般式(1)中、 R^1 としてはイソブチル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、シンナミル基、ハロゲノシンナミル基、ベンジル基、ハロゲノベンジル基、ジハロゲノベンジル基、(ハロゲノフェニル)エチル基、(ジハロゲノフェニル)エチル基、(ハロゲノフェニル)プロピル基、(ジハロゲノフェニル)プロピル基が特に好ましい。さらに、クロロベンジル基、ジクロロベンジル基、フルオロベンジル基、ジフルオロベンジル基、(クロロフェニル)エチル基、(ジクロロフェニル)エチル基、(フルオロフェニル)エチル基、(ジフルオロフェニル)エチル基、(クロロフェニル)プロピル基、(ジクロロフェニル)プロピル基、(フルオロフェニル)プロピル基、(ジフルオロフェニル)

プロピル基が特に好ましい。R²及びR³としては、それぞれ水素原子、C₁₋₇アルキル基、C₁₋₇ヒドロキシアルキル基、プロパルギル基が好ましい。R²とR³が形成する複素環式基としては、C₁₋₇アルキル又はベンジル基が置換していてもよいピペラジニル基、ピペリジノ基、ピロリジノ基又はモルホリノ基が好ましい。Xとしてはメチル基、メトキシ基、メチルチオ基又はハロゲン原子が好ましい。Yとしては、水素原子、メチル基又はハロゲン原子が好ましい。Zとしては水素原子が好ましい。nは1又は3が好ましい。

【0031】

また、本発明においては、R¹がハロゲノベンジル基、ジハロゲノベンジル基、(ハロゲノフェニル)エチル基、(ジハロゲノフェニル)エチル基、(ハロゲノフェニル)プロピル基及び(ジハロゲノフェニル)プロピル基から選ばれる基であり；R²(R³)N-がアミノ基、ジメチルアミノ基、ピペラジニル基及びN-メチルピペラジニル基から選ばれる基であり；Xがハロゲン原子又はメトキシ基であり；Yがメチル基又はハロゲン原子であり；Zが水素原子であり；nが1又は3である化合物がさらに好ましい。

【0032】

さらに、R¹がクロロベンジル基、ジクロロベンジル基、フルオロベンジル基、ジフルオロベンジル基、(クロロフェニル)エチル基、(ジクロロフェニル)エチル基、(クロロフェニル)プロピル基及び(ジクロロフェニル)プロピル基から選ばれる基であり；R²(R³)N-がアミノ基、ジメチルアミノ基、ピペラジニル基及びN-メチルピペラジニル基から選ばれる基であり；Xがハロゲン原子又はメトキシ基であり；Yがメチル基又はハロゲン原子であり；Zが水素原子であり；nが1又は3である化合物が特に好ましい。

これらのうち、次に挙げる化合物が好ましい。4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン、2-シクロプロピルメチル-4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2-シク

ロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(1-
ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、4-N,N-ビス(2-
ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フル
オロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、4-アミノメチ
ル-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)
-2H-ピリダジン-3-オン、4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-
6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、4-ジエチルアミ
ノメチル-2-イソブチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-
3-オン、4-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-6-(4-
メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン、6-(4-
フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-(4-メチル-1-
ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、4-ジメチルアミノメチ
ル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリ
ダジン-3-オン、4-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-
6-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-
オン、2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェ
ニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-
オン、2-シクロプロピルメチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メ
チル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オン、4-
N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-シクロプロピルメ
チル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オン、2-
シクロプロピルメチル-4-ジメチルアミノメチル-6-[4-(メチルチオ
)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オン、2-イソブチル-6-[4-(メ
チルチオ)フェニル]-4-プロパルギルアミノメチル-2H-ピリダジン-3-
オン、4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-6-[4-(メチルチオ
)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オン、2-(4-クロロベンジル)-4-
ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-
ピリダジン-3-オン、2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-
メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-

ピリダジン-3-オン、2-シクロペンチルメチル-4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、4-アミノメチル-2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、4-ジメチルアミノメチル-2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、4-アミノメチル-2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、4-アミノメチル-2-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、2-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2-(3,4-ジフルオロベンジル)-4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オン、4-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オン、6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、4-アミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オン、2-

(4-クロロシンナミル) - 6 - (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 4 - [4 - (2-ヒドロキシエチル) - 1-ピペラジニル]メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2 - (4-クロロシンナミル) - 6 - (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 4 - (4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2-シクロプロピルメチル-6 - (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 4 - [3 - (4-メチル-1-ピペラジニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オン、2-シクロプロピルメチル-4 - (3-ジメチルアミノプロピル) - 6 - (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 2H-ピリダジン-3-オン、2-シクロプロピルメチル-6 - (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 4 - [3 - (1-ピペラジニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オン、4 - (3-アミノプロピル) - 2-シクロプロピルメチル-6 - (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 2H-ピリダジン-3-オン。

【0033】

さらにまた、次に挙げる化合物が特に好ましい。

2-[3 - (4-クロロフェニル)プロピル]-6 - (4-フルオロ-3-メチルフェニル) - 4 - (4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

2-[3 - (2-クロロフェニル)プロピル]-6 - (4-フルオロ-3-メチルフェニル) - 4 - (4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

2-[3 - (3-クロロフェニル)プロピル]-6 - (4-フルオロ-3-メチルフェニル) - 4 - (4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

2 - (4-クロロベンジル) - 6 - (4-フルオロ-3-メチルフェニル) - 4 - (4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

2 - (2-クロロベンジル) - 6 - (4-フルオロ-3-メチルフェニル) - 4 - (4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

2 - (2-クロロベンジル) - 6 - (4-フルオロ-3-メチルフェニル) - 4 - [3 - (4-メチル-1-ピペラジニル)プロピル] - 2H-ピリダジン-

3-オン、

4-(3-アミノプロピル)-2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、

2-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

2-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

2-(2,6-ジクロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

2-(2,6-ジクロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

4-アミノメチル-2-(2,6-ジクロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、

2-[3-(2,6-ジクロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

2-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

4-アミノメチル-2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、

2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-[3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オン、

2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-[3-(1-ピペラジニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オン、

2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

4-アミノメチル-2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、

4-アミノメチル-2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、

2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-[3-(1-ピペラジニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オン、

4-(3-アミノプロピル)-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、

2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

2-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

2-(3,4-ジフルオロベンジル)-4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、

2-(4-クロロシンナミル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

2-(4-クロロシンナミル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]メチル-2H-

ピリダジン-3-オン、

4-N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノメチル-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、

4-アミノメチル-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、

2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン。

【0034】

特に、次に挙げる化合物が好ましい。

2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2-(4-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、4-(3-アミノプロピル)-2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、2-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2-(2,6-ジクロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-[3-(1-ピペラジニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オン、4-(3-アミノプロピル)-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-

ピリダジン-3-オン、2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2-(3,4-ジフルオロベンジル)-4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、2-(4-クロロシンナミル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2-(4-クロロシンナミル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]メチル-2H-ピリダジン-3-オン、4-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、4-アミノメチル-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン。

【0035】

さらに次の化合物が、水溶性及び経口吸収性の点から、特に好ましい。2-(3,4-ジフルオロベンジル)-4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2-(4-ク

クロロシンナミル) - 6 - (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 4 - (4-メチル-1-ピペラジニル) メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2 - (4-クロロシンナミル) - 6 - (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 4 - [4 - (2-ヒドロキシエチル) - 1-ピペラジニル] メチル-2H-ピリダジン-3-オン。

【0036】

また、本発明化合物(1)の塩としては酸付加塩が好ましく、当該酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などの無機酸塩及びメタンスルホン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸、蔞酸塩などの有機酸塩などが挙げられる。

【0037】

また、本発明化合物は溶媒和物の形態やケト-エノールの互変異性体の形態でも存在し得るが、かかる溶媒和物及び異性体も本発明に包含される。溶媒和物としては、製造時などに用いた溶媒、例えば、水、アルコールなどが付加したものであり、インターロイキン-1 β 産生抑制作用などに悪影響を及ぼさないものであれば特に制限されるものではない。溶媒和物としては水和物が好ましい。

【0038】

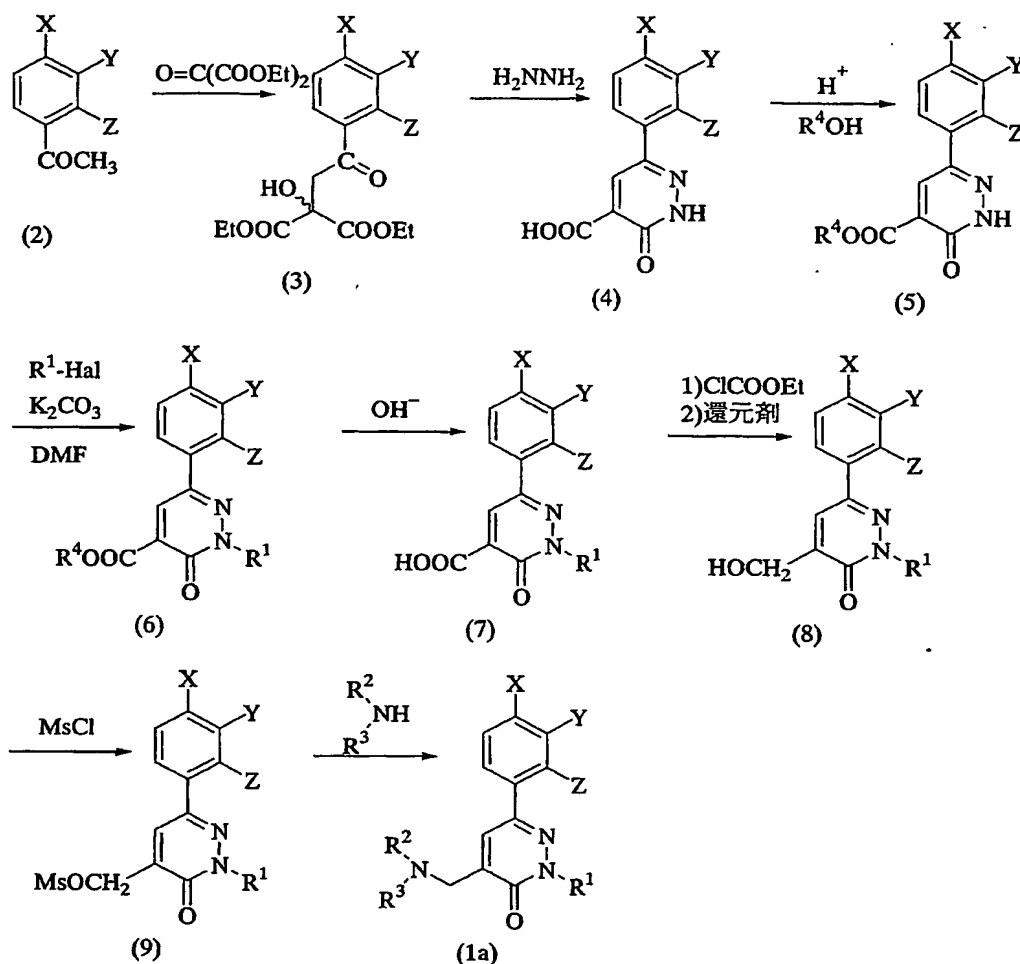
本発明化合物(1)は、例えば次の(a)～(d)の製法に従って製造することができる。

【0039】

(a) 式(1)中、 $n=1$ の化合物の製法

【0040】

【化3】



【0041】

(式中、R⁴はアルキル基を示し、Halはハロゲン原子を示し、Msはメタンスルホン基を示し、R¹、R²、R³、X、Y及びZは前記と同じ)

【0042】

以下、各反応工程について説明する。

【0043】

まず、アセトフェノン類 (2) から化合物 (5) までの工程は、アセトフェノン類 (2) とジエチルケトマロネートを加熱攪拌して化合物 (3) とし、これにヒドラジンを作用させて閉環反応を行い、次いで例えば水酸化ナトリウム等のアルカリで処理することにより化合物 (4) を得、これをメタノール等のアルコールを反応させて化合物 (5) を得る。

【0044】

得られた化合物(5)に炭酸カリウム等のアルカリ存在下に R^1 -Halを反応させて化合物(6)を得、これを加水分解して化合物(7)とし、これにクロロ炭酸エチルを作用させて酸無水物とした後水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を用いて還元して化合物(8)が得られる。この化合物(8)にトリエチルアミン等の塩基の存在下にメタンスルホニルクロリドを反応させれば、この製法の鍵中間体である化合物(9)が得られる。

【0045】

化合物(9)に所望のアミン類 $[R^2(R^3)NH]$ を反応させることにより目的化合物(1a)が得られる。この反応は、例えばジメチルホルムアミドのような極性溶媒中で炭酸カリウム等のアルカリの存在下又は非存在下で行うのが好ましい。なお、アミン類の基 R^2 又は R^3 中にアミノ基がある場合には適当な保護基(例えばアルコキシカルボニル基)で保護した原料を用いて反応を行った後、当該保護基を脱離させてもよい。

【0046】

R^2 及び R^3 が水素である化合物(1a)を得るには、化合物(9)にフタルイミドカリウムを反応させ、次いでヒドラジン等を反応させることによっても行うことができる。

【0047】

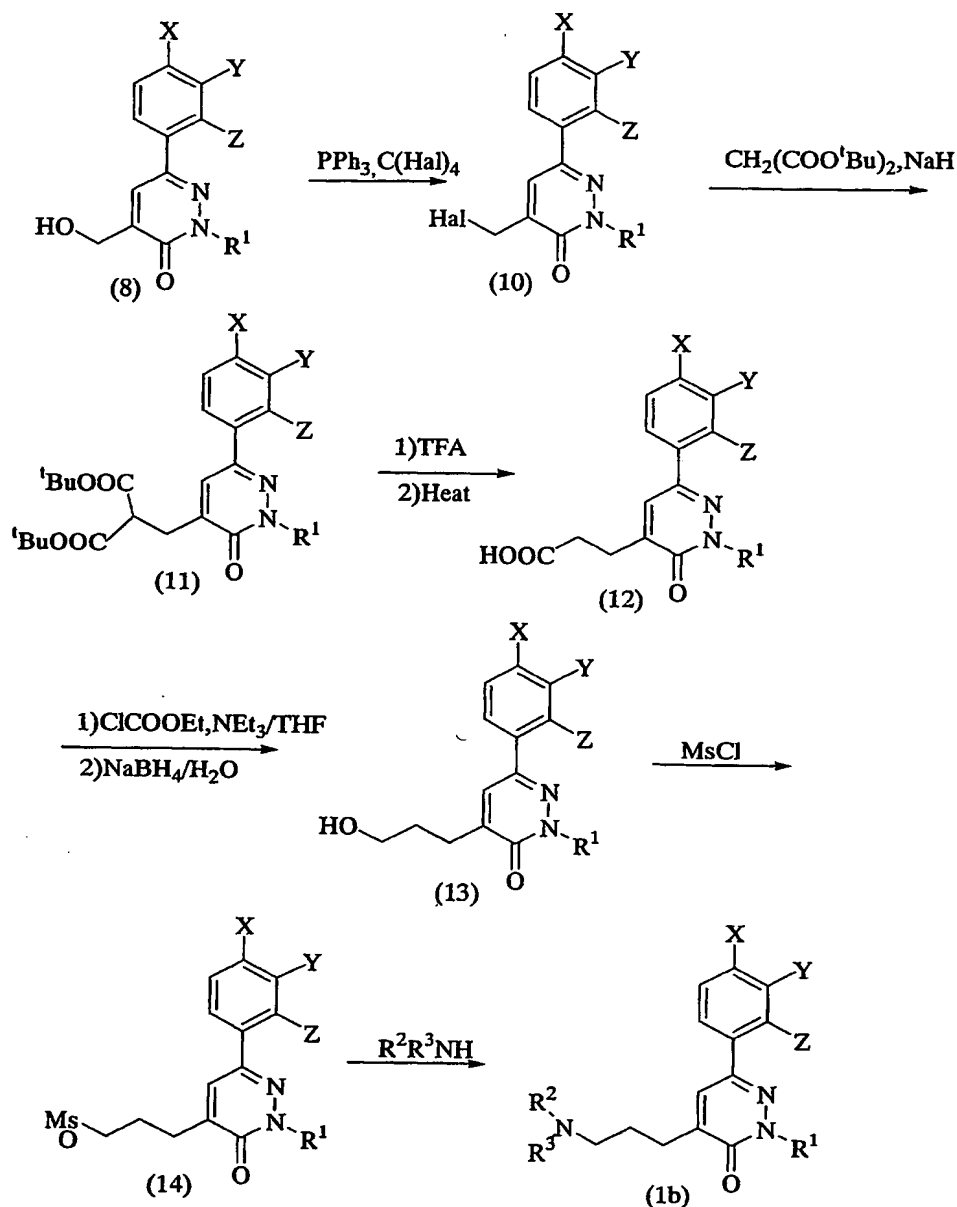
また、X、Y及び／又はZがメチルスルフィニル基又はメチルスルホニル基である化合物(1a)は、X、Y及び／又はZがメチルチオ基である対応する化合物を過酸、例えば過安息香酸等を用いて酸化することにより得ることができる。また、これらのメチルスルフィニル化又はメチルスルホニル化は、中間体(9)の段階で行ってもよい。

【0048】

(b) 式(1)中、 $n=3$ の化合物の製法

【0049】

【化 4】



【0050】

(式中、Hal、Ms、R¹、R²、R³、X、Y及びZは前記と同じ)

(b) の製法は、まず、化合物 (8) にトリフェニルホスフィン存在下、四臭化炭素等の四ハロゲン化炭素を反応させハロゲン体 (10) を得、これに水素化ナトリウム存在下、マロン酸エステルを反応させ化合物 (11) を得る。得られた化合物 (11) にトリフルオロ酢酸等の酸を反応させジカルボン酸とし、さらに加熱することにより化合物 (12) が得られる。化合物 (12) にクロロ炭酸

エチルを作用させて酸無水物とした後水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を用いて還元して化合物(13)が得られる。この化合物(13)にトリエチルアミン等の塩基の存在下にメタンスルホニルクロリドを反応させれば、本発明方法の鍵中間体である化合物(14)が得られる。

【0051】

目的化合物(1b)は化合物(14)に対応するアミン類(R^2R^3NH)を反応させることにより得られる。この反応は、例えばジメチルホルムアミドのような極性溶媒中で炭酸カリウム等のアルカリの存在下又は非存在下で行うのが好ましい。なお、アミン類の基 R^2 又は R^3 中にアミノ基がある場合には適当な保護基(例えばアルコキシカルボニル基)で保護した原料を用いて反応を行った後、当該保護基を脱離させてもよい。

【0052】

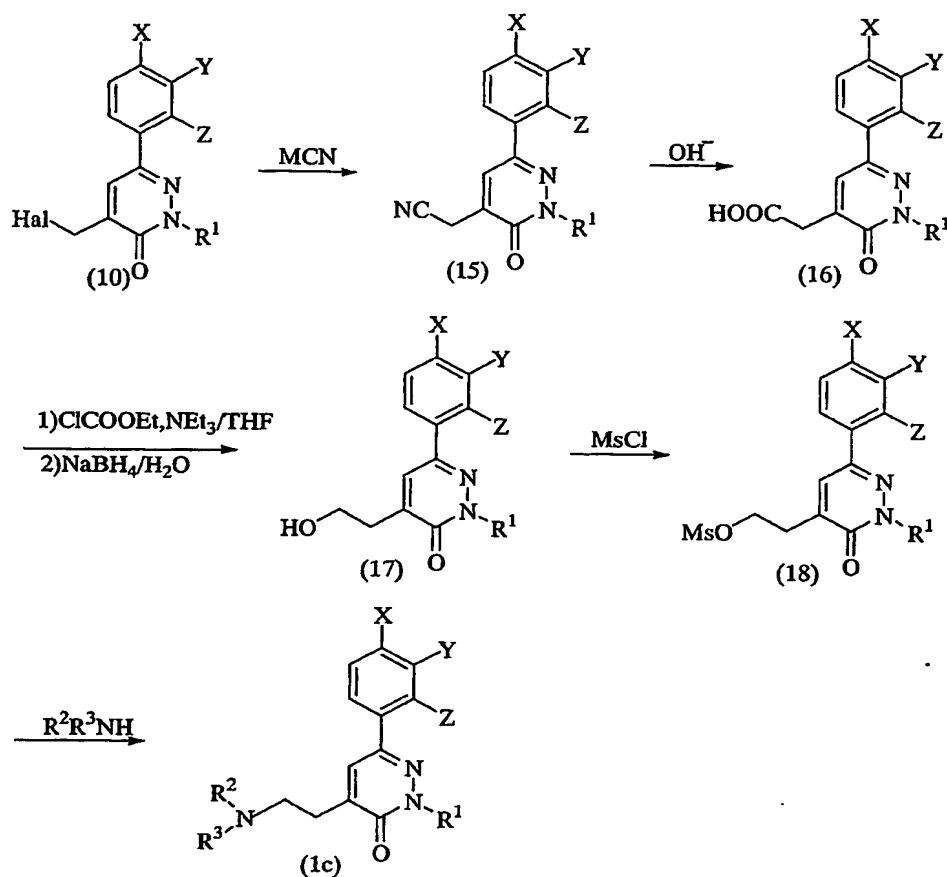
R^2 及び R^3 が水素である化合物(1b)を得るには、化合物(14)にフタルイミドカリウムを反応させ、次いでヒドラジン等を反応させることによって行うことが出来る。

【0053】

(c) 式(1)中、 $n=2$ の化合物の製法

【0054】

【化5】



【0055】

(式中、Mは金属原子を示し、Hal、Ms、R¹、R²、R³、X、Y及びZは前記と同じ)

(c)の製法は、まずハロゲン体(10)に青酸ナトリウムのような青酸塩を反応させニトリル体(15)とした後、加水分解することにより化合物(16)が得られる。得られた化合物(16)から、メチレン基3個の場合と同様の方法によりアルコール体(17)、メシルオキシ体(18)を経て目的化合物(1c)を得ることが出来る。

【0056】

(d)式(1)中、n=4又は5の化合物の製法。

これらの化合物は、前記(b)及び(c)の合成法を組み合わせることにより得ることができる。

【0057】

本発明化合物(1)の塩は、常法に従い有機酸又は無機酸を作用させることにより得られる。

【0058】

本発明化合物(1)は、有機合成化学で常用される精製法、例えば、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離、精製することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することができる。また、反応溶媒、再結晶溶媒などの溶媒の溶媒和物、特に水和物として得ることもある。

【0059】

本発明化合物(1)は、水溶性に優れ、経口吸収性も良好であり、かつインターロイキン-1 β 産生抑制作用を有し、免疫系疾患、炎症性疾患、虚血性疾患、骨粗鬆症、敗血症等の予防又は治療剤として有用である。虚血性疾患の例として、虚血性心疾患、虚血性脳障害、虚血性腎炎、および虚血性肝炎が挙げられる。

【0060】

本発明の医薬組成物は化合物(1)又はその塩を有効成分とするものであり、この有効成分を単独又は他の薬学的に許容される溶解剤、賦形剤、結合剤、希釈剤等の担体を用いて、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、粉末剤、注射剤、坐剤等の製剤とすることができる。これらの製剤は、公知の方法で製造することができる。例えば、経口投与用製剤とする場合には、化合物(1)又はその塩をトラガントガム、アラビアガム、ショ糖エステル、レシチン、オリーブ油、大豆油、PEG400等の溶解剤、澱粉、マンニトール、乳糖等の賦形剤：カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤：結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤：タルク、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、軽質無水ケイ酸等の流動性向上剤等と適宜組み合わせて処方することにより製造することができる。本発明の医薬組成物は、経口投与又は非経口投与により投与される。

【0061】

本発明の医薬組成物の投与量は、患者の体重、年齢、性別、症状等によって異

なるが、化合物 (I) として、通常成人の場合、一日0.01~1000 mg、好ましくは0.1~100 mgを1~3回に分けて投与するのが好ましい。

【0062】

実施例

次に、実施例を挙げて本発明をさらに説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

【0063】

実施例1: 4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 4-(1-ヒドロキシエチル)-2-フルオロトルエンの製造

3-フルオロ-4-メチルベンズアルデヒド50 mg (0.36ミリモル) のTHF (0.5 mL) 溶液に、氷冷下メチルマグネシウムブロミド・THF溶液0.47 mL (0.93 M, 0.44ミリモル) を滴下した。反応液は室温に戻して1時間攪拌させた後、2 mol/L塩酸水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液は飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、淡黄色油状物として標題化合物55.8 mg (定量的) を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

1.46(3H, d, $J=6.4$ Hz), 2.26(3H, d, $J=1.8$ Hz), 4.85(1H, q, $J=6.4$ Hz), 6.9-7.06(2H, m), 7.14(1H, dd, $J=7.8, 7.8$ Hz).

【0064】

2) 3'-フルオロ-4'-メチルアセトフェノンの製造

4-(1-ヒドロキシエチル)-2-フルオロトルエン55.8 mg (0.36ミリモル) の塩化メチレン (1 mL) 溶液にモレキュラシーブ4A 56.0 mg、PCC 94.0 mg (0.43ミリモル) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液はセライトを通過させてろ過し、濾液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [シリカゲル 5 g、ヘキサン/酢酸エチル (10/1)] で精製し、淡黄色油状物として標題化合物47.5 mg (86.0%) を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.32(3H, d, $J=1.8$ Hz), 2.56(3H, s), 7.26(1H, dd, $J=7.6, 7.6$ Hz), 7.56(1H, dd, $J=1.6, 10.4$ Hz), 7.62(1H, dd, $J=1.6, 7.8$ Hz).

【0065】

3) 2-エトキシカルボニル-4-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-ヒドロキシ-4-オキソブタン酸エチルの製造

3'-フルオロ-4'-メチルアセトフェノン 4.92 g (32.3ミリモル) とジエチルケトマロネート 6.19 g (35.6ミリモル) の混合物を 120℃ で 48 時間攪拌した。反応液は室温に戻し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー [シリカゲル 100 g、クロロホルム/酢酸エチル (10/1)] で精製を行い、黄色結晶として標題化合物 8.41 g (79.3%) を得た。

融点: 68.7-69.0℃.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

1.30(6H, t, $J=7.1$ Hz), 2.34(3H, s), 3.78(2H, s), 4.25(1H, s), 4.31(4H, q, $J=7.1$ Hz), 7.29(1H, dd, $J=7.6$ Hz), 7.59(1H, d, $J=10.2$ Hz), 7.65(1H, dd, $J=1.5, 7.8$ Hz).

IR(KBr) cm^{-1} : 3485, 1740, 1684, 1253, 856, 577.

【0066】

4) 4-カルボキシ-6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-エトキシカルボニル-4-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-ヒドロキシ-4-オキソブタン酸エチル 8.41 g (25.8ミリモル) のイソプロパノール (100 mL) 溶液にヒドラジン 1 水和物 2.84 g (56.8ミリモル) を加え、100℃ で 6 時間加熱攪拌した。2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、さらに同温度で 4 時間攪拌させた。これを氷冷し濃塩酸を加えて系内を酸性にし、析出物をろ取し、これを水で十分に洗浄後乾燥し、微黄色結晶性粉末として標題化合物 5.67 g (87.7%) を得た。

融点: 281.3-282.0℃ (dec.).

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

2.28(3H, d, $J=1.0$ Hz), 7.41(1H, dd, $J=8.1, 8.1$ Hz), 7.67-7.73(2H, m), 8.

49(1H, s), 14.09(1H, br).

IR(KBr)cm⁻¹: 1736, 1641, 1441, 1125, 926, 806.

【0067】

5) 6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-4-メトキシカルボニル-2 H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2 H-ピリダジン-3-オン 5.50 g (22.2ミリモル) のメタノール (100 mL) 懸濁溶液に、氷冷下塩化チオニル 2.72 g (24.4ミリモル) を滴下し、80℃で8時間攪拌した。反応液は室温に戻し、溶媒を減圧下留去した。残渣に氷冷下で水を加え析出物をろ取し、水洗後乾燥し、淡黄色微針状結晶として標題化合物 5.43 g (92.7%) を得た。

融点: 206.0-207.3℃.

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ:

2.33(3H, d, J=1.7 Hz), 4.00(3H, s), 7.29(1H, dd, J=7.9, 7.9 Hz), 7.46-7.53(2H, m), 8.32(1H, s), 11.61(1H, s).

IR(KBr)cm⁻¹: 1715, 1671, 1266, 1177, 1091, 812.

【0068】

6) 6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-メトキシカルボニル-2 H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-4-メトキシカルボニル-2 H-ピリダジン-3-オン 5.28 g (20.0ミリモル) の N,N-ジメチルホルムアミド (40 mL) 溶液に炭酸カリウム 5.53 g (40.0ミリモル)、イソブチルブロミド 3.29 g (24.0ミリモル) を加え 80℃で1時間攪拌した。反応液は室温に戻し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液は飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 100 g、クロロホルム/メタノール = 100/1 → 50/1) で分離精製を行い、オレンジ色油状物として標題化合物 5.41 g (84.9%) を得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ:

0.99(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.32-2.42(1H, m), 2.33(3H, s), 3.98(3H, s), 4.12(2H, d, $J=7.4$ Hz), 7.28(1H, dd, $J=7.8, 7.8$ Hz), 7.46(1H, dd, $J=1.6, 7.8$ Hz), 7.50(1H, dd, $J=1.6, 10.7$ Hz), 8.21(1H, s).

【0069】

7) 4-カルボキシ-6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オン 5.27 g (16.6ミリモル) のメタノール (50 mL) 懸濁溶液に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (50 mL) を加え、60℃で 5 分間攪拌した。室温に戻し、水を加え、さらに濃塩酸で系内を酸性にした後、酢酸エチルで抽出を行った。抽出液は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をクロロホルム-ヘキサンから再結晶を行い、無色微細針状結晶として標題化合物 4.73 g (93.8%) を得た。

融点: 159.0-159.5℃.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :

1.02(6H, d, $J=6.7$ Hz), 2.33-2.42(1H, m), 2.35(3H, d, $J=1.6$ Hz), 4.21(2H, d, $J=7.4$ Hz), 7.32(1H, dd, $J=7.8, 7.8$ Hz), 7.52(1H, dd, $J=1.8, 8.0$ Hz), 7.55(1H, dd, $J=1.8, 10.6$ Hz), 8.63(1H, s), 14.13(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 2960, 1742, 1633, 1574, 1425, 1101, 820.

【0070】

8) 6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン 4.53 g (14.9ミリモル) の THF (40 mL) 溶液に、トリエチルアミン 1.66 g (16.4ミリモル) を加え、氷冷下クロロ炭酸エチル 1.78 g (16.4ミリモル) の THF (5 mL) 溶液を滴下し 30 分間攪拌した。トリエチルアミン塩酸塩をろ過し、ろ液に氷冷水素化ホウ素ナトリウム 564 mg (14.9ミリモル) の水 (1 mL) 溶液を加え、10 分間室温で攪拌した。反応液に 2 mol/L 塩酸水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリ

ウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [シリカゲル 300 g、クロロホルム/メタノール (100/1-50/1)] にて分離精製を行い、無色結晶性粉末として標題化合物 1.08 g (25.0%) を得た。

融点: 147.3-147.5°C.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.99(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.29-2.39(1H, m), 2.32(3H, d, $J=1.8$ Hz), 3.05(1H, t, $J=6.0$ Hz), 4.08(2H, d, $J=7.4$ Hz), 4.71(2H, dd, $J=1.2, 6.0$ Hz), 7.26(1H, dd, $J=7.8$ Hz), 7.46(1H, dd, $J=7.8, 7.8\text{Hz}$), 7.50(1H, dd, $J=1.8, 10.8$ Hz), 7.65(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 3330, 1644, 1596, 1514, 1226, 1087, 824.

【0071】

9) 6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-メタン
スルホニルオキシメチル-2 H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2-イ
ソブチル-2 H-ピリダジン-3-オン 1.08 g (3.73ミリモル) の塩化メチレン
(20 mL) 溶液に、氷冷下トリエチルアミン 491 mg (4.85ミリモル)、メタン
スルホニルクロリド 513 mg (4.48ミリモル) を加え、1時間攪拌した。反応液に飽
和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。その抽出液は飽和
食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧下留去して得られた残
渣をクロロホルム-ヘキサンから再結晶を行い、無色結晶性粉末として標題化合
物 964 mg (70.4%) を得た。

融点: 142.7-143.4°C.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.99(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.30-2.34(1H, m), 2.33(3H, d, $J=1.8$ Hz), 3.17(3H, s), 4.08(2H, d, $J=7.4$ Hz), 5.27(2H, d, $J=1.4$ Hz), 7.27(1H, dd, $J=7.8, 7.8$ Hz), 7.45(1H, dd, $J=1.8, 8.0$ Hz), 7.50(1H, dd, $J=1.8, 10.9$ Hz), 7.76(1H, t, $J=1.4$ Hz).

IR(KBr) cm^{-1} : 3435, 2964, 1658, 1610, 1354, 1165, 875.

【0072】

10) 4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジンを3-オンの製造

6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-メタンホルホニルオキシメチル-2H-ピリダジンを3-オン100 mg (0.27ミリモル)のアセトニトリル (1 mL) 溶液に、炭酸カリウム56.3 mg (0.41ミリモル)、tert-ブチル 1-ピペラジニルカルボキシレート60.7 mg (0.33ミリモル)を加え、80℃で2時間攪拌した。反応液は室温に戻し、水を加えた後、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム/メタノール (40/1)] で分離精製を行い、黄色油状物として標題化合物115 mg (92.4%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.98(6H, d, $J=3.4$ Hz), 1.47(9H, s), 2.28-2.40(1H, m), 2.33(3H, s), 2.52(4H, t, $J=4.7$ Hz), 3.51(4H, t, $J=4.7$ Hz), 3.58(2H, s), 4.07(2H, d, 4.1 Hz), 7.27(1H, dd, $J=7.6, 7.6$ Hz), 7.44-7.52(2H, m), 7.77(1H, s).

【0073】

実施例2: 6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジンを3-オン 2塩酸塩の製造

4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジンを3-オン115 mg (0.25ミリモル)の酢酸エチル (2 mL) 溶液に、4 mol/L塩酸/酢酸エチル溶液 (2 mL)を加え、50℃で1時間攪拌した。反応液は室温に戻し、エーテルを加え、析出物をろ取し、無色結晶性粉末として標題化合物81.1 mg (75.0%)を得た。

融点: 186.2-195.0℃(dec.).

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

0.95(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.22-2.33(1H, m), 2.29(3H, d, $J=2.0$ Hz), 3.15(4H, br), 3.32(4H, t, $J=5.2$ Hz), 3.93(2H, s), 4.02(2H, d, $J=7.1$ Hz), 7.40(1

H, dd, $J = 8.1, 8.1$ Hz), 7.59-7.66(2H, m), 8.21(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1656, 1610, 1425, 1306, 956.

Mass m/z : 358(M^+)

【0074】

実施例3: 6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造
6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンと1-メチルピペラジンを実施例1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率93.4%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.98(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.28-2.40(1H, m), 2.33(6H, s), 2.52(4H, br), 2.62(4H, br), 3.58(2H, s), 4.07(2H, d, $J=7.4$ Hz), 7.27(1H, dd, $J=7.9, 7.9$ Hz), 7.46-7.52(2H, m), 7.75(1H, d, $J=1.0$ Hz)

【0075】

実施例4: 6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン 2塩酸塩の製造

6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン 94.4 mg (0.25ミリモル)のメタノール(1 mL)溶液に、室温で4 mol/L塩酸/酢酸エチル溶液(0.15 mL)を攪拌下滴下した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をメタノール-エーテルから再結晶を行い、無色結晶性粉末として標題化合物 71.9 mg (63.7%)を得た。

融点: 248.5-252.0°C(dec.).

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

0.94(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.29(3H, d, $J=1.8$ Hz), 2.22-2.33(1H, m), 2.77(3H, s), 3.18(4H, br), 3.38(4H, br), 3.91(2H, s), 4.02(2H, d, $J=7.0$ Hz), 7.40(1H, dd, $J=8.0, 8.0$ Hz), 7.59-7.65(2H, m), 8.16(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1653, 1609, 1451, 1425, 951.

Mass m/z : 372(M^+)

【0076】

実施例5: 4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとジエタノールアミンを実施例1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率84.8%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.96(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.27-2.38(1H, m), 2.30(3H, s), 2.70(4H, t, $J=5.0$ Hz), 3.66(4H, t, $J=5.2$ Hz), 3.69(2H, s), 4.06(2H, d, $J=7.2$ Hz), 7.23(1H, dd, $J=7.9, 7.9$ Hz), 7.46-7.52(2H, m), 7.79(1H, s).

【0077】

実施例6: 4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率85.9%で得た。

融点: 159.7-160.7°C.

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

0.96(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.20-2.34(1H, m), 2.30(3H, d, $J=1.7$ Hz), 3.35(4H, t, $J=5.1$ Hz), 3.84(4H, t, $J=5.1$ Hz), 4.05(2H, d, $J=7.0$ Hz), 4.45(2H, s), 7.42(1H, dd, $J=8.2, 8.2$ Hz), 7.62-7.68(2H, m), 8.47(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1663, 1613, 1427, 1087, 1052, 821.

Mass m/z : 359($M^+ - \text{H}_2\text{O}$)

【0078】

実施例 7: 4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-メタンサルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オン 100 mg (0.27ミリモル) に 40%ジメチルアミン水溶液 (1 mL) を加え、80℃で2時間攪拌した。反応液は室温に戻し、水を加えた後、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール= 40/1) で分離精製を行い、黄色油状物として標題化合物 69.7 mg (80.9%) を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :

0.98 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.23-2.41 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.35 (6H, s), 3.50 (2H, d, $J=1.2$ Hz), 4.08 (2H, d, $J=7.4$ Hz), 7.26 (1H, dd, $J=7.9, 7.9$ Hz), 7.47-7.54 (2H, m), 7.76 (1H, d, $J=1.4$ Hz).

【0079】

実施例 8: 4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率 85.4% で得た。

融点: 246.5-248.5℃.

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

0.96 (6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.23-2.34 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.81 (6H, s), 4.05 (2H, d, $J=7.0$ Hz), 4.27 (2H, s), 7.41 (1H, dd, $J=8.0, 8.0$ Hz), 7.22-7.68 (2H, m), 8.52 (1H, s).

IR (KBr) cm^{-1} : 1648, 1607, 1422, 1227, 1110, 1051.

Mass m/z : 317 (M^+)

【0080】

実施例 9: 2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェ

ニル) - 4 - メタンスルホニルオキシメチル - 2 H - ピリダジン - 3 - オンの製造

1) 4 - カルボキシ - 2 - シクロプロピルメチル - 6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 H - ピリダジン - 3 - オンの製造

2 - シクロプロピルメチル - 6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - メトキシカルボニル - 2 H - ピリダジン - 3 - オンを実施例 1 (7) の方法に従って反応し、黄色結晶として標題化合物を収率 98.9 % で得た。

融点: 169.1 - 170.7°C.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :

0.50-0.67 (4H, m), 1.40-1.50 (1H, m), 3.97 (3H, s), 4.23 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.57 (1H, ddd, $J=1.2, 2.2, 8.5$ Hz), 7.85 (1H, dd, $J=2.2, 12.2$ Hz), 8.63 (1H, s), 14.20 (1H, s).

IR (KBr) cm^{-1} : 1761, 1629, 1521, 1476, 1461.

Mass m/z : 318 (M^+).

【0081】

2) 2 - シクロプロピルメチル - 6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - ヒドロキシメチル - 2 H - ピリダジン - 3 - オンの製造

4 - カルボキシ - 2 - シクロプロピルメチル - 6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 H - ピリダジン - 3 - オンを実施例 1 (8) の方法に従って反応し、微黄色微細針状晶として標題化合物を収率 21.3 % で得た。

融点: 119.4 - 122.6°C.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :

0.45-0.60 (4H, m), 1.36-1.47 (1H, m), 3.12 (1H, t, $J=6.0$ Hz), 3.95 (3H, s), 4.10 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 4.72 (2H, dd, $J=1.2, 5.9$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.51 (1H, ddd, $J=1.2, 2.2, 8.5$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J=2.2, 12.4$ Hz), 7.65 (1H, t, $J=1.2$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3431, 1652, 1604, 1524.

Mass m/z : 304 (M^+).

【0082】

3) 2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(9)の方法に従って反応し、微黄色針状晶として標題化合物を収率 80.4 %で得た。

融点: 156.9-158.4°C.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.45-0.61(4H, m), 1.36-1.46(1H, m), 3.18(3H, s), 3.95(3H, s), 4.10(2H, d, $J=7.3$ Hz), 5.28(2H, d, $J=1.2$ Hz), 7.03(1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.51(1H, ddd, $J=1.2, 2.2, 8.5$ Hz), 7.62(1H, dd, $J=2.2, 12.2$ Hz), 7.76(1H, t, $J=1.2$ Hz).

IR(KBr) cm^{-1} : 1656, 1612, 1523, 1358, 1177.

Mass m/z : 382(M^+).

【0083】

4) 2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メチルアミノメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オン 160 mg (0.42 ミリモル) の 30%メチルアミン/エタノール (5 ml) 溶液を封管中 80°C で 4 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール (10/1)) で分離精製を行い、微黄色油状物として標題化合物 87 mg (65.5 %) を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.45-0.59(4H, m), 1.36-1.47(1H, m), 1.85(1H, br), 2.52(3H, s), 3.80(2H, d, $J=1.2$ Hz), 3.95(3H, s), 4.10(2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.01(1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.52(1H, ddd, $J=1.2, 2.2, 8.5$ Hz), 7.62(1H, dd, $J=2.2, 12.4$ Hz), 7.66(1H, t, $J=1.2$ Hz).

Mass m/z : 317(M^+).

【0084】

実施例 10: 2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メチルアミノメチル-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メチルアミノメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し、微黄色針状晶として標題化合物を収率 93.8 %で得た。

融点: 220.8-224.3°C(dec.).

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :

0.44-0.54(4H, m), 1.29-1.40(1H, m), 2.66(3H, s), 3.91(3H, s), 4.05(2H, d, $J=7.3$ Hz), 4.12(2H, s), 7.33(1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.70-7.79(2H, m), 8.39 (1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1645, 1599, 1521, 1437.

【0085】

実施例 11: 2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとN-メチルピペラジンを実施例 1 (10) の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率73.8 %を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.45-0.59(4H, m), 1.36-1.47(1H, m), 2.33(3H, s), 2.52(4H, br), 2.62(4H, br), 3.80(2H, d, $J=1.2$ Hz), 3.58(2H, d, $J=1.0$ Hz), 3.95(3H, s), 4.09(2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.04(1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.53(1H, ddd, $J=1.2, 2.2, 8.5$ Hz), 7.61(1H, dd, $J=2.2, 12.4$ Hz), 7.74(1H, t, $J=1.2$ Hz).

IR(Neat) cm^{-1} : 1652, 1608, 1520, 1456, 1440.

Mass m/z : 386 (M^+).

【0086】

実施例 12: 2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフ

エニル) - 4 - (4-メチル-1-ピペラジニル) メチル-2-H-ピリダジン-3-オン 2 塩酸塩の製造

2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル) メチル-2-H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応し、淡黄色針状晶として標題化合物を収率 81.0 %で得た。

融点: 237.4-238.4°C (dec.)

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :

0.47-0.58(4H, m), 1.31-1.41(1H, m), 2.33(3H, s), 2.52(4H, br), 2.62(4H, br), 2.90-3.85(10H, m), 3.91(3H, s), 4.03(2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.30(1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.70-7.78(2H, m), 8.28(1H, brs).

IR(KBr) cm^{-1} : 1653, 1608, 1523, 1438.

【0087】

実施例13: 2-シクロプロピルメチル-4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2-H-ピリダジン-3-オンとジメチルアミンを実施例7の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率 88.1 %で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.45-0.59(4H, m), 1.37-1.48(1H, m), 2.36(6H, s), 3.51(2H, s), 3.95(3H, s), 4.10(2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.02(1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.53-7.57(1H, m), 7.64(1H, dd, $J=2.2, 12.7$ Hz), 7.75(1H, s).

IR(Neat) cm^{-1} : 1652, 1608, 1523, 1456, 1438.

Mass m/z : 331(M^+).

【0088】

実施例14: 2-シクロプロピルメチル-4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

2-シクロプロピルメチル-4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応し、微黄色針状晶として標題化合物を収率 89.0 %で得た。

融点: 233.6-235.0°C (dec.).

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :

0.41-0.54(4H, m), 1.27-1.37 (1H, m), 2.83(6H, s), 3.92(3H, s), 4.06(2H, d, $J=7.3$ Hz), 4.30(2H, s), 7.33(1H, dd, $J=8.8, 8.8$ Hz), 7.69-7.77(2H, m), 8.51(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1648, 1584, 1522, 1439.

【0089】

実施例15: 2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンと2-アミノエタノールを実施例9(4)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率 72.1 %で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.44-0.59(4H, m), 1.36-1.47(1H, m), 2.86(2H, t, $J=5.1$ Hz), 3.73(2H, t, $J=5.1$ Hz), 3.84(2H, d, $J=1.0$ Hz), 3.94(3H, s), 4.10(2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.02(1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.50-7.54(1H, m), 7.62(1H, dd, $J=2.2, 12.7$ Hz), 7.67(1H, s).

IR(Neat) cm^{-1} : 3411, 1651, 1605, 1523, 1439.

Mass m/z : 347 (M^+).

【0090】

実施例16: 2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-

4-(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応し、淡褐色針状晶として標題化合物を収率 79.2 %で得た。

融点: 166.8-169.3°C (dec.).

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.40-0.54(4H, m), 1.27-1.37(1H, m), 3.13(2H, br), 3.28(2H, br), 3.74(3H, s), 4.05(2H, d, $J=7.1$ Hz), 4.18(2H, s), 5.31(1H, br), 7.33(1H, dd, $J=8.8, 8.8$ Hz), 7.69-7.79(2H, m), 8.40(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 3334, 1654, 1616, 1604, 1523, 1441.

【0091】

実施例17: 4-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)メチル-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンと1-ベンジルピペラジンを実施例1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率 97.7 %で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.44-0.58(4H, m), 1.36-1.46(1H, m), 2.56(4H, br), 2.62(4H, br), 3.56(2H, s), 3.58(2H, d, $J=1.0$ Hz), 3.95(3H, s), 4.09(2H, d, $J=7.1$ Hz), 7.04(1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.23-7.36(5H, m), 7.50-7.55(1H, m), 7.61(1H, dd, $J=2.2, 12.7$ Hz), 7.75(1H, s).

IR(Neat) cm^{-1} : 1652, 1608, 1522, 1438, 1289, 1237.

Mass m/z : 462(M^+).

【0092】

実施例18: 4-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)メチル-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 2塩酸塩の製造

4-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)メチル-2-シクロプロピルメチル

－6－（3－フルオロ－4－メトキシフェニル）－2 H－ピリダジン－3－オン
を実施例 4 の方法に従って反応し、微黄色プリズム晶として標題化合物を収率 8
5.7 %で得た。

融点: 253.0–257.9°C (dec.).

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :

0.41–0.55(4H, m), 1.27–1.38(1H, m), 3.06–3.49(10H, br), 3.56(2H, s), 3.9
1(3H, s), 4.02(2H, d, $J=7.3$ Hz), 4.39(2H, brs), 7.30(1H, dd, $J=8.5$, 8.5
Hz), 7.44–7.48(3H, m), 7.59–7.64(2H, m), 7.69–7.77(2H, m), 8.30(1H, brs
).

IR(KBr) cm^{-1} : 1656, 1616, 1523, 1439, 1292, 1271.

【0093】

実施例 19 : 4－（4－tert－ブトキシカルボニル－1－ピペラジニル）メチル
－2－シクロプロピルメチル－6－（3－フルオロ－4－メトキシフェニル）－
2 H－ピリダジン－3－オンの製造

2－シクロプロピルメチル－6－（3－フルオロ－4－メトキシフェニル）－
4－メタンスルホニルオキシメチル－2 H－ピリダジン－3－オンとtert－ブチ
ル 1－ピペラジニルカルボキシラートを実施例 1（10）の方法に従って反応し
、淡褐色油状物として標題化合物を収率 98.9 %で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.44–0.59(4H, m), 1.47(9H, s), 1.38–1.46(1H, m), 2.53(4H, t, $J=4.9$ Hz),
3.51(4H, t, $J=4.9$ Hz), 3.58(2H, d, $J=1.2$ Hz), 3.95(3H, s), 4.10(2H, d, J
=7.3 Hz), 7.03(1H, dd, $J=8.5$, 8.5 Hz), 7.51(1H, ddd, $J=1.2$, 2.2, 8.5 Hz)
, 7.61(1H, dd, $J=2.2$, 12.7 Hz), 7.76(1H, s).

IR(Neat) cm^{-1} : 1698, 1653, 1609, 1523, 1438, 1427.

Mass m/z : 472 (M^+).

【0094】

実施例 20 : 2－シクロプロピルメチル－6－（3－フルオロ－4－メトキシフ
ェニル）－4－（1－ピペラジニル）メチル－2 H－ピリダジン－3－オンの製
造

4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジーン-3-オン 220 mg (0.47 ミリモル) を氷水冷却下トリフルオロ酢酸 (2 mL) に溶かし、同温度で15分間攪拌した。反応液に水 (10 mL) を加え炭酸カリウムでアルカリ性とし、クロロホルム (20 mL) で2回抽出し、飽和食塩水 (20 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をクロロホルム-ヘキサンから再結晶を行い、淡黄色プリズム晶として標題化合物 120 mg (69.2 %) を得た。

融点: 111.5-118.0°C.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :

0.45-0.59 (4H, m), 1.36-1.47 (1H, m), 2.55 (4H, br), 2.96 (4H, t, $J=4.9$ Hz), 3.56 (2H, d, $J=1.5$ Hz), 3.95 (3H, s), 4.09 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.04 (1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.53 (1H, ddd, $J=1.2, 2.2, 8.5$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J=2.2, 12.7$ Hz), 7.76 (1H, t, $J=1.5$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3328, 1648, 1605, 1520, 1437.

Mass m/z : 372 (M^+).

【0095】

実施例 21: 2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジーン-3-オン 2
塩酸塩の製造

2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジーン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し、微黄色プリズム晶として標題化合物を収率 94.5 % で得た。

融点: 139.1-142.4°C.

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

0.42-0.56 (4H, m), 1.29-1.39 (1H, m), 3.40 (4H, br), 3.70 (4H, br), 3.91 (3H, s), 4.16 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 4.16 (2H, brs), 7.31 (1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.71-7.73 (2H, m), 8.41 (1H, brs).

IR (KBr) cm^{-1} : 3435, 1660, 1610, 1526, 1440, 1291.

【0096】

実施例 22: 4-N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノメチル-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとジエタノールアミンを実施例 1 (10) の方法に従って反応し、淡褐色油状物として標題化合物を収率 83.0 %で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.43-0.58(4H, m), 1.35-1.46(1H, m), 2.71(4H, t, $J=4.9$ Hz), 3.67(4H, t, $J=4.9$ Hz), 3.71(2H, s), 3.85(2H, br), 3.94(3H, s), 4.10(2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.01(1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.51-7.56(1H, m), 7.61(1H, dd, $J=2.2, 12.4$ Hz), 7.73(1H, t, $J=1.5$ Hz).

IR(Neat) cm^{-1} : 3616, 3476, 3275, 1648, 1601, 1529.

Mass m/z : 391(M^+).

【0097】

実施例 23: 4-N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノメチル-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノメチル-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し、淡黄色プリズム晶として標題化合物を収率 75.9 %で得た。

融点: 175.2-176.8°C.

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

0.42-0.55(4H, m), 1.28-1.39(1H, m), 3.36(4H, br), 3.82(4H, br), 3.92(3H, s), 4.06(2H, d, $J=7.3$ Hz), 4.49(2H, brs), 7.33(1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.71-7.79(2H, m), 8.47(1H, brs).

IR(KBr) cm^{-1} : 3162, 1652, 1604, 1531.

【0098】

実施例 24: 4-アミノメチル-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-フタルイミドメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オン 220 mg (0.57 ミリモル) の N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に、フタルイミドカリウム 160 mg (0.87 ミリモル) を加え、80℃で2時間攪拌した。反応液に水 (30 mL) を加え氷水冷却下攪拌した後、析出結晶を濾取、風乾し、クロロホルム-ヘキサンから再結晶を行い、無色針状晶として標題化合物 202 mg (81.0 %) を得た。

融点: 241.7-243.6℃.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :

0.45-0.59 (4H, m), 1.37-1.47 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.10 (2H, d, $J=7.1$ Hz), 4.91 (2H, d, $J=1.2$ Hz), 6.95 (1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.29 (1H, t, $J=1.2$ Hz), 7.38 (1H, ddd, $J=1.2, 2.2, 8.5$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J=2.2, 12.4$ Hz), 7.76-7.81 (2H, m), 7.90-7.95 (2H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1712, 1653, 1614, 1524.

Mass m/z : 433 (M^+).

【0099】

2) 4-アミノメチル-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-フタルイミドメチル-2H-ピリダジン-3-オン 190 mg (0.43 ミリモル) のメタノール (5 mL) 溶液に、ヒドラジン 1 水和物 110 mg (2.20 ミリモル) を加え、2時間加熱還流した。メタノールを減圧留去し残渣にクロロホルム (20 mL) を加え、水 (10 mL)、飽和食塩水 (10 mL) の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣を分取用薄層シリカゲル

クロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／10% w/vメタノール性アンモニア（20／1））で分離精製し、淡黄色結晶として標題化合物130 mg（97.8 %）を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.45-0.59(4H, m), 1.37-1.47(1H, m), 1.51(2H, br), 3.89(2H, d, $J=1.2$ Hz), 3.95(3H, s), 4.11(2H, d, $J=7.1$ Hz), 7.02(1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.53(1H, ddd, $J=1.2, 2.4, 8.5$ Hz), 7.63(1H, dd, $J=2.2, 12.7$ Hz), 7.68(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 3393, 1651, 1606, 1523, 1438, 1293.

Mass m/z : 303(M^+).

【0100】

実施例 25 : 4-アミノメチル-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-アミノメチル-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し、淡黄色針状晶として標題化合物を収率 81.0 %で得た。

融点: 188.2-194.2°C(dec.).

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

0.42-0.55(4H, m), 1.29-1.39(1H, m), 3.92(3H, s), 4.01(2H, s), 4.06(2H, d, $J=7.1$ Hz), 7.34(1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.71-7.78(2H, m), 8.31(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 3507, 3440, 1644, 1581, 1522, 1438.

【0101】

実施例 26 : 4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-4-メタンサルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとtert-ブチル 1-ピペラジニカルボキシラートを実施例 1 (10) の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率94.3%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.98(6H, d, $J=6.6$ Hz), 1.46(9H, s), 2.27-2.40(1H, m), 2.52(4H, t, $J=5.2$ Hz), 3.50(4H, t, $J=5.2$ Hz), 3.57(2H, s), 3.95(3H, s), 4.06(2H, d, $J=7.4$ Hz), 7.03(1H, dd, $J=8.6, 8.6$ Hz), 7.51(1H, dd, $J=1.2, 8.4$ Hz), 7.60(1H, dd, $J=2.2, 12.5$ Hz), 7.75(1H, s).

【0102】

実施例 27: 6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン 2 塩酸塩の製造

4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 2 の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率 58.5% で得た。

融点: 163.0-177.0°C(dec.).

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

0.94(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.22-2.33(1H, m), 3.17(4H, br), 3.33(4H, t, $J=5.3$ Hz), 3.92(3H, s), 3.96(2H, s), 4.01(2H, d, $J=7.1$ Hz), 7.27(1H, dd, $J=8.9, 8.9$ Hz), 7.67-7.72(2H, m), 8.22(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1656, 1608, 1522, 1440, 1291, 1113.

Mass m/z : 374(M^+)

【0103】

実施例 28: 6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-4-メタンサルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンと 1-メチルピペラジンを実施例 1 (10) の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率 80.9% で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.98(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.28-2.40(1H, m), 2.34(3H, s), 2.55(4H, br), 2.63(4H, br), 3.58(2H, d, $J=1.4$ Hz), 3.95(3H, s), 4.06(2H, d, $J=7.4$ Hz), 7.04(1H, dd, $J=8.6, 8.6$ Hz), 7.53(1H, dd, $J=1.2, 8.6$ Hz), 7.61(1H, dd, $J=2.2, 12.5$ Hz), 7.73(1H, s).

【0104】

実施例 29: 6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジンを 3-オン 2 塩酸塩の製造

6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジンを 3-オンを 実施例 4 の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率 73.3% で得た。

融点: 236.9-237.0°C.

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :

0.94(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.21-2.32(1H, m), 2.77(3H, s), 3.14(4H, br), 3.36(4H, br), 3.87(2H, s), 3.91(3H, s), 4.00(2H, d, $J=7.1$ Hz), 7.26(1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.66-7.71(2H, m), 8.12(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1655, 1606, 1524, 1440, 1291, 1113, 1022.

Mass m/z : 388(M^+)

【0105】

実施例 30: 4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジンを 3-オンの製造

6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-4-メタン スルホニルオキシメチル-2H-ピリダジンを 3-オンとジエタノールアミンを 実施例 1 (10) の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率 87.2% で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.96(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.27-2.39(1H, m), 2.71(4H, t, $J=5.0$ Hz), 3.67(4H, t, $J=5.0$ Hz), 3.70(2H, s), 3.93(3H, s), 4.07(2H, d, $J=7.4$ Hz), 7.01(1H

, dd, J=8.6, 8.6 Hz), 7.53(1H, dd, J=1.4, 8.4 Hz), 7.61(1H, dd, J=2.2, 12.5 Hz), 7.72(1H, s).

【0106】

実施例 31: 4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し、無色鱗片状晶として標題化合物を収率89.0%で得た。

融点: 129.8-133.1°C.

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :

0.95(6H, d, J=6.8 Hz), 2.23-2.34(1H, m), 3.34(4H, t, J=5.1 Hz), 3.83(4H, t, J=5.2 Hz), 3.92(3H, s), 4.03(2H, d, J=7.0 Hz), 4.44(2H, s), 7.29(1H, dd, J=8.7, 8.7 Hz), 7.69-7.75(2H, m), 8.46(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1652, 1601, 1525, 1440, 1277.

Mass m/z : 362($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}$)

【0107】

実施例 32: 4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-4-メタンサルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとジメチルアミンを実施例 7 の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率88.6%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.98(6H, d, J=6.8 Hz), 2.30-2.40(1H, m), 2.36(6H, s), 3.50(2H, s), 3.93(3H, s), 4.07(2H, d, J=7.2 Hz), 7.02(1H, dd, J=8.6, 8.6 Hz), 7.55(1H, d, J=8.6 Hz), 7.63(1H, dd, J=2.1, 12.5 Hz), 7.75(1H, s).

【0108】

実施例 33: 4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフ

エニル) - 2 - イソブチル - 2 H - ピリダジン - 3 - オン 塩酸塩の製造

4 - ジメチルアミノメチル - 6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - イソブチル - 2 H - ピリダジン - 3 - オンを実施例 4 の方法に従って反応し、無色針状晶として標題化合物を収率 81.0% で得た。

融点: 212.4 - 212.8°C.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ :

0.95 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.23-2.33 (1H, m), 2.81 (6H, s), 3.92 (3H, s), 4.04 (2H, s, $J=7.1$ Hz), 4.27 (2H, s), 7.29 (1H, dd, $J=8.1, 8.1$ Hz), 7.70-7.75 (2H, m), 8.51 (1H, s).

IR (KBr) cm^{-1} : 1652, 1607, 1522, 1439, 1292, 1112.

Mass m/z : 333 (M^+)

【0109】

実施例 34: 4 - (4 - tert - ブトキシカルボニル - 1 - ピペラジニル) メチル - 2 - イソブチル - 6 - フェニル - 2 H - ピリダジン - 3 - オンの製造

1) 4 - メトキシカルボニル - 6 - フェニル - 2 H - ピリダジン - 3 - オンの製造

4 - カルボキシル - 6 - フェニル - 2 H - ピリダジン - 3 - オンを実施例 1 (5) の方法に従って反応し、淡黄色結晶として標題化合物を収率 98.9 % で得た。

融点: 202.5 - 206.2°C (dec.).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :

4.01 (3H, s), 7.45-7.54 (3H, m), 7.78-7.85 (2H, m), 8.38 (1H, s), 11.86 (1H, br).

IR (KBr) cm^{-1} : 1717, 1670, 1443, 1259.

Mass m/z : 230 (M^+).

【0110】

2) 2 - イソブチル - 4 - メトキシカルボニル - 6 - フェニル - 2 H - ピリダジン - 3 - オンの製造

4 - メトキシカルボニル - 6 - フェニル - 2 H - ピリダジン - 3 - オンを実施例 1 (6) の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率 94.1% で

得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

1.00(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.33-2.44(1H, m), 3.98(3H, s), 4.14(2H, d, $J=7.4$ Hz), 7.42-7.51(3H, m), 7.79-7.83(2H, m), 8.27(1H, s).

【0111】

3) 4-カルボキシ-2-イソブチル-6-フェニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メトキシカルボニル-6-フェニル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(7)の方法に従って反応し、無色微細針状結晶として標題化合物を収率82.5%で得た。

融点: 120.5-121.0°C.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

1.03(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.34-2.45(1H, m), 4.23(2H, d, $J=7.4$ Hz), 7.49-7.54(3H, m), 7.84-7.89(2H, m), 8.69(1H, s), 14.20(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 3448, 2956, 1741, 1636, 1418, 1116.

Mass m/z : 272(M^+)

【0112】

4) 4-ヒドロキシメチル-2-イソブチル-6-フェニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-2-イソブチル-6-フェニル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(8)の方法に従って反応し、無色微細針状結晶として標題化合物を収率22.3%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.98(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.29-2.40(1H, m), 3.67(1H, br), 4.08(2H, d, $J=7.4$ Hz), 4.72(2H, d, $J=3.9$ Hz), 7.39-7.49(3H, m), 7.76(1H, t, $J=1.4$ Hz), 7.79-7.84(2H, m).

【0113】

5) 2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-フェニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-ヒドロキシメチル-2-イソブチル-6-フェニル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(9)の方法に従って反応し、無色微細針状結晶として標題化合物を収率68.4%で得た。

融点: 129.7 °C.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.99(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.30-2.41(1H, m), 3.17(3H, s), 4.10(2H, d, $J=7.2$ Hz), 5.28(2H, d, $J=1.2$ Hz), 7.43-7.52(3H, m), 7.79-7.82(3H, m).

IR(KBr) cm^{-1} : 3442, 2963, 1658, 1611, 1355, 1165, 872.

Mass m/z : 336(M^+)

【0114】

6) 4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-イソブチル-6-フェニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-フェニル-2H-ピリダジン-3-オンとtert-ブチル1-ピペラジニルカルボキシレートとを溶媒にN,N-ジメチルホルムアミドを用い、実施例1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率83.5%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.99(6H, d, $J=6.8$ Hz), 1.47(9H, s), 2.53(4H, t, $J=4.9$ Hz), 3.50(4H, t, $J=4.9$ Hz), 3.59(2H, d, $J=1.0$ Hz), 4.09(2H, d, $J=7.2$ Hz), 7.40-7.50(3H, m), 7.80-7.84(3H, m).

【0115】

実施例35: 2-イソブチル-6-フェニル-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン 2塩酸塩の製造

4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-イソブチル-6-フェニル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例2の方法に従って反応し、白色固体として標題化合物を収率67.9%で得た。

融点: 154.3-159.5°C.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.94(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.20-2.32(1H, m), 2.86(4H, br), 3.21(4H, br), 3.7

1(2H, s), 4.01(2H, d, $J=7.2$ Hz), 7.42-7.53(3H, m), 7.84-7.89(2H, m), 7.96(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1656, 1610, 1445, 694.

Mass m/z : 326(M^+)

【0116】

実施例 36: 2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-6-フェニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-フェニル-2H-ピリダジン-3-オンとN-メチルピペラジンを実施例 1 (10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率77.1%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.99(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.30-2.40(1H, m), 2.34(3H, s), 2.55(4H, br), 2.64(4H, br), 3.59(2H, d, $J=1.4$ Hz), 4.08(2H, d, $J=7.2$ Hz), 7.40-7.50(3H, m), 7.78-7.84(3H, m).

【0117】

実施例 37: 2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-6-フェニル-2H-ピリダジン-3-オン 2塩酸塩の製造

2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-6-フェニル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率66.3%で得た。

融点: 243.8-244.3 $^{\circ}\text{C}$.

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

0.95(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.22-2.34(1H, m), 2.76(3H, s), 3.01(4H, br), 3.30(4H, br), 3.77(2H, s), 4.02(2H, d, $J=7.2$ Hz), 7.43-7.53(3H, m), 7.85-7.89(2H, m), 8.02(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 2960, 1653, 1610, 1446.

Mass m/z : 340(M^+)

【0118】

実施例 38: 4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-イ

ソブチル-6-フェニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-フェニル-2H-ピリダジン-3-オンとジエタノールアミンを実施例1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率38.7%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.97(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.29-2.40(1H, m), 2.79(4H, br), 3.70(4H, br), 3.80(2H, s), 4.09(2H, d, $J=7.4$ Hz), 7.39-7.48(3H, m), 7.81-7.87(3H, m).

【0119】

実施例39: 4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-イソブチル-6-フェニル-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-イソブチル-6-フェニル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応し、無色鱗片状晶として標題化合物を収率68.4%で得た。

融点: 131.6-132.0°C.

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

0.96(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.25-2.35(1H, m), 3.35(4H, t, $J=5.1$ Hz), 3.84(4H, t, $J=5.4$ Hz), 4.06(2H, d, $J=7.1$ Hz), 4.47(2H, s), 7.45-7.54(3H, m), 7.90-7.94(2H, m), 8.48(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1655, 1610, 1421, 1053.

Mass m/z : 314($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}$)

【0120】

実施例40: 4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-6-フェニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-フェニル-2H-ピリダジン-3-オンとジメチルアミンを実施例7の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率81.1%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.99(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.32-2.41(1H, m), 2.35(6H, s), 3.51(2H, d, $J=1.2$ Hz), 4.09(2H, d, $J=7.2$ Hz), 7.38-7.48(3H, m), 7.80-7.87(3H, m).

【0121】

実施例 41: 4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-6-フェニル-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-6-フェニル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し、淡黄色鱗片状晶として標題化合物を収率71.5%で得た。

融点: 221.7-222.3°C.

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :

0.96(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.24-2.35(1H, m), 2.82(6H, s), 4.06(2H, d, $J=7.1$ Hz), 4.29(2H, s), 7.44-7.54(3H, m), 7.90-7.94(2H, m), 8.54(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1648, 1610, 1460, 1052.

Mass m/z : 285(M^+)

【0122】

実施例 42: 4-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)メチル-2-イソブチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 2-イソブチル-4-メトキシカルボニル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-メトキシカルボニル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 1 (6) の方法に従って反応し、微黄色針状物として標題化合物を収率 91.6 %で得た。

融点: 67.0-70.1°C.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.99(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.32-2.43(1H, m), 2.41(3H, s), 3.98(3H, s), 4.13(2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.28(2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.70(2H, d, $J=8.3$ Hz), 8.24(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1718, 1663, 1605.

Mass m/z : 300(M^+).

【0123】

2) 4-カルボキシ-2-イソブチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピ

リダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メトキシカルボニル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(7)の方法に従って反応し、微黄色針状晶として標題化合物を収率 86.7 %で得た。

融点: 162.1-165.4 °C.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

1.02(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.34-2.44(1H, m), 2.47(3H, s), 4.21(2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.31(2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.75(2H, d, $J=8.3$ Hz), 8.66(1H, s), 14.26(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1740, 1633, 1571, 1425.

Mass m/z : 286(M^+).

【0124】

3) 4-ヒドロキシメチル-2-イソブチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-2-イソブチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(8)の方法に従って反応し、微黄色針状晶として標題化合物を収率 46.0 %で得た。

融点: 121.9-123.5°C.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.99(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.30-2.40(1H, m), 2.40(3H, s), 3.22(1H, br), 4.08(2H, d, $J=7.3$ Hz), 4.71(2H, s), 7.27(2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.77(1H, s), 7.70(2H, d, $J=8.3$ Hz).

IR(KBr) cm^{-1} : 3334, 1645, 1596, 1522.

Mass m/z : 272(M^+).

【0125】

4) 2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-ヒドロキシメチル-2-イソブチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(9)の方法に従って反応し、微黄色針状晶

として標題化合物を収率 87.4%で得た。

融点: 132.0–135.5°C.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.99(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.29–2.39(1H, m), 2.41(3H, s), 3.17 (3H, s), 4.08 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 5.27(2H, t, $J=1.5$ Hz), 7.27(2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.72(2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.79(1H, t, $J=1.5$ Hz).

IR(KBr) cm^{-1} : 1656, 1609, 1355, 1166.

Mass m/z : 350(M^+).

【0126】

5) 4 – (4 –ベンジル – 1 –ピペラジニル) メチル – 2 –イソブチル – 6 – (4 –メチルフェニル) – 2 H –ピリダジンを 3 –オンの製造

2 –イソブチル – 4 –メタンスルホニルオキシメチル – 6 – (4 –メチルフェニル) – 2 H –ピリダジンを 3 –オンと 1 –ベンジルピペラジンを実施例 1 (10) の方法に従って反応し、淡黄色油状物として標題化合物を収率 97.7%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.97(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.29–2.39(1H, m), 2.41(3H, s), 2.55(4H, br), 2.61 (4H, br), 3.54(2H, s), 3.57(2H, d, $J=1.5$ Hz), 4.07(2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.22–7.36(7H, m), 7.70(2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.77(1H, t, $J=1.5$ Hz).

IR(Neat) cm^{-1} : 1657, 1652, 1518, 1455.

Mass m/z : 430(M^+).

【0127】

実施例 43: 4 – (4 –ベンジル – 1 –ピペラジニル) メチル – 2 –イソブチル – 6 – (4 –メチルフェニル) – 2 H –ピリダジンを 3 –オン 2 塩酸塩の製造

4 – (4 –ベンジル – 1 –ピペラジニル) メチル – 2 –イソブチル – 6 – (4 –メチルフェニル) – 2 H –ピリダジンを 3 –オンを実施例 4 の方法に従って反応し、無色針状晶として標題化合物を収率 91.8%で得た。

融点: 253.5–260.1°C(dec.).

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

0.92(6H, d, J=6.6 Hz), 2.18-2.28 (1H, m), 2.34(3H, s), 3.43(10H, br), 3.99(2H, d, J= 7.3 Hz), 4.36(2H, brs), 7.22(2H, d, J=8.1 Hz), 7.43-7.49(3H, m), 7.58-7.65(2H, m), 7.78(2H, d, J=8.1 Hz), 8.30(1H, brs).

IR(KBr) cm^{-1} : 1660, 1617, 1452.

【 0 1 2 8 】

実施例 4 4 : 4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンとジメチルアミンを実施例 7 の方法に従って反応し、微黄色油状物として標題化合物を収率 96.6%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.98(6H, d, J=6.8 Hz), 2.38-2.41(1H, m), 2.35(6H, s), 2.40(3H, s), 3.50(2H, d, J=1.5 Hz), 4.08(2H, d, J=7.3 Hz), 7.26(2H, d, J=8.1 Hz), 7.73(2H, d, J=8.1 Hz), 7.78(1H, t, J=1.5 Hz).

IR(Neat) cm^{-1} : 1652, 1609, 1518, 1455.

Mass m/z : 299(M^+).

【 0 1 2 9 】

実施例 4 5 : 4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し、無色針状晶として標題化合物を収率 91.8%で得た。

融点: 237.6-239.6°C.

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

0.94(6H, d, J=6.8 Hz), 2.19-2.30(1H, m), 2.37(3H, s), 2.81(6H, s), 4.02(2H, d, J=7.0 Hz), 4.30(2H, s), 7.34(2H, d, J=8.1 Hz), 7.81(2H, d, J=8.1 Hz), 8.46(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1648, 1605, 1460, 1421.

【 0 1 3 0 】

実施例 46: 4-ジエチルアミノメチル-2-イソブチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンとジエチルアミンを実施例 9 (4) の方法に従って反応し、淡黄色油状物として標題化合物を収率 95.0 %で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.98(6H, d, $J=6.8$ Hz), 1.07(6H, t, $J=7.1$ Hz), 2.30-2.42(1H, m), 2.40(3H, s), 2.60(4H, q, $J=7.1$ Hz), 3.60(2H, d, $J=1.5$ Hz), 4.08(2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.26(2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.73(2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.89(1H, t, $J=1.5$ Hz).

IR(Neat) cm^{-1} : 1652, 1609, 1518, 1465, 1455.

Mass m/z : 327(M^+).

【0131】

実施例 47: 4-ジエチルアミノメチル-2-イソブチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-ジエチルアミノメチル-2-イソブチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し、微黄色針状晶として標題化合物を収率 93.8%で得た。

融点: 203.9-207.0°C.

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

0.94(6H, d, $J=6.6$ Hz), 1.27(6H, t, $J=7.2$ Hz), 2.20-2.30(1H, m), 2.37(3H, s), 3.09-3.24(4H, m), 4.03(2H, d, $J=7.1$ Hz), 4.28(2H, d, $J=5.4$ Hz), 7.34(2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.82(2H, d, $J=8.1$ Hz), 8.55(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1652, 1610, 1523, 1481, 1468.

【0132】

実施例 48: 4-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-6-(4-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンとジエタノールアミンを実施例 1 (10) の方法に従って反応し、淡黄色油状物として標題化合物を収率 95.0%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.97(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.28-2.41(1H, m), 2.40(3H, s), 2.71(4H, t, $J=5.0$ Hz), 3.66(4H, t, $J=5.0$ Hz), 3.70(2H, s), 3.78(2H, br), 4.09(2H, d, $J=7.6$ Hz), 7.26(2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.68(1H, s), 7.70(2H, d, $J=8.1$ Hz).

IR(Neat) cm^{-1} : 3392, 1645, 1600, 1520.

Mass m/z : 341($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$).

【0133】

実施例 49: 4-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-6-(4-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジンを 3-オン 塩酸塩の製造

4-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-6-(4-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジンを 3-オンを 実施例 4 の方法に従って反応し、微黄色針状晶として標題化合物を収率 86.4% で得た。

融点: 158.9-161.5°C(dec.).

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

0.94(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.19-2.30(1H, m), 2.37(3H, s), 3.27-3.46(4H, m), 3.77-3.85(4H, m), 4.02(2H, d, $J=7.3$ Hz), 4.50(2H, brs), 5.35(2H, br), 7.34(2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.81(2H, d, $J=8.1$ Hz), 8.46(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 3292, 1664, 1615, 1423.

【0134】

実施例 50: 4-アミノメチル-2-イソブチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジンを 3-オンの製造

1) 2-イソブチル-6-(4-メチルフェニル)-4-フタルイミドメチル-2H-ピリダジンを 3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジンを 3-オンを 実施例 24 (1) の方法に従って反応し、無色針状晶として標題化合物を収率 98.2 % で得た。

融点: 221.6-223.8°C.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.98(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.27-2.41(1H, m), 2.36(3H, s), 4.08(2H, d, $J=7.3$ Hz), 4.91 (2H, d, $J=1.5$ Hz), 7.20(2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.32(1H, t, $J=1.5$ Hz), 7.56(2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.75-7.80(2H, m), 7.89-7.94(2H, m).

IR(KBr) cm^{-1} : 1767, 1721, 1655, 1616.

Mass m/z : 401(M^+).

【0135】

2) 4-アミノメチル-2-イソブチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-6-(4-メチルフェニル)-4-フタルイミドメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例24(2)の方法に従って反応し、無色プリズム晶として標題化合物を収率 98.1 %で得た。

融点: 74.9-77.9°C.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.98(6H, d, $J=6.9$ Hz), 1.68(2H, br), 2.28-2.42(1H, m), 2.40(3H, s), 3.87(2H, d, $J=1.2$ Hz), 4.07 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.26(2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.69(1H, t, $J=1.5$ Hz), 7.71(2H, d, $J=8.0$ Hz).

IR(KBr) cm^{-1} : 3363, 3289, 1648, 1604, 1519.

Mass m/z : 271(M^+).

【0136】

実施例51: 4-アミノメチル-2-イソブチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-アミノメチル-2-イソブチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応し、淡黄色プリズム晶として標題化合物を収率93.1 %で得た。

融点: 207.4-209.4°C(dec.).

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

0.93(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.19-2.30(1H, m), 2.37(3H, s), 4.01(2H, d, $J=7.1$ Hz), 4.02 (2H, s), 7.34(2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.80(2H, d, $J=8.1$ Hz), 8.26(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1655, 1616, 1520, 1467.

【0137】

実施例 52: 4-(1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル)アミノメチル-2-イソブチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンと2-アミノ-1,3-プロパンジオールを実施例 1(10)の方法に従って反応し、無色針状晶として標題化合物を収率 83.7%で得た。

融点: 134.1-135.2°C.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.97(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.29-2.39(1H, m), 2.40(3H, s), 2.60(3H, br), 2.82-2.87(1H, m), 3.64(2H, dd, $J=5.6, 11.2$ Hz), 3.80(2H, dd, $J=4.5, 11.2$ Hz), 3.86(2H, d, $J=1.0$ Hz), 4.07(2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.26(2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.71(2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.74(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 3408, 3293, 1641, 1592, 1520.

Mass m/z : 345(M^+).

【0138】

実施例 53: 4-(1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル)アミノメチル-2-イソブチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン塩酸塩の製造

4-(1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル)アミノメチル-2-イソブチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4の方法に従って反応し、無色針状晶として標題化合物を収率 95.7%で得た。

融点: 191.2-193.0°C.

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

0.93(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.19-2.30(1H, m), 2.37(3H, s), 3.29(1H, br), 3.60-3.78(4H, m), 4.02(2H, d, $J=7.1$ Hz), 4.29(2H, s), 5.40(2H, brs), 7.34(2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.81(2H, d, $J=8.1$ Hz), 8.38(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 3392, 1652, 1610.

【0139】

実施例 54: 2-イソブチル-4-メチルアミノメチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンとメチルアミンを実施例 9(4)の方法に従って反応し、微黄色油状物として標題化合物を収率 94.5 %で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.98(6H, d, $J=6.6$ Hz), 1.87(1H, br), 2.29-2.42(1H, m), 2.40(3H, s), 2.50(3H, s), 3.76(2H, d, $J=1.2$ Hz), 4.07(2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.26(2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.67(1H, t, $J=1.2$ Hz), 7.71(2H, d, $J=8.1$ Hz).

IR(Neat) cm^{-1} : 3317, 1652, 1607.

Mass m/z : 285(M^+).

【0140】

実施例 55: 2-イソブチル-4-メチルアミノメチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

2-イソブチル-4-メチルアミノメチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4の方法に従って反応し、無色針状晶として標題化合物を収率97.5 %で得た。

融点: 198.3-201.0°C.

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

0.94(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.20-2.31(1H, m), 2.37(3H, s), 2.65(3H, s), 4.02(2H, d, $J=7.3$ Hz), 4.12(2H, s), 7.34(2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.80(2H, d, $J=8.1$ Hz), 8.35(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 3085, 1652, 1612.

【0141】

実施例 56: 4-(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-イソブチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-(4-メチルフェ

ニル) - 2 H-ピリダジン-3-オンと 2-アミノエタノールを実施例 9 (4)の方法に従って反応し、微黄色油状物として標題化合物を収率 80.3 %で得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

0.98(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.20-2.38(3H, m), 2.39(3H, s), 2.84(2H, t, $J=5.1$ Hz), 3.72(2H, t, $J=5.1$ Hz), 3.82(2H, d, $J=1.2$ Hz), 4.07(2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.26(2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.68(1H, s), 7.70(2H, d, $J=8.1$ Hz).

IR(Neat) cm^{-1} : 3429, 1652, 1601, 1519.

Mass m/z : 315(M^+).

【0142】

実施例 57 : 4-(2-ヒドロキシエチル) アミノメチル-2-イソブチル-6-(4-メチルフェニル)-2 H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-(2-ヒドロキシエチル) アミノメチル-2-イソブチル-6-(4-メチルフェニル)-2 H-ピリダジン-3-オンを実施例 4の方法に従って反応し、無色針状晶として標題化合物を収率93.4 %で得た。

融点: 190.8-191.9°C.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

0.94(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.20-2.31(1H, m), 2.37(3H, s), 3.12(2H, t, $J=5.4$ Hz), 3.70-3.76(2H, m), 4.02(2H, d, $J=7.3$ Hz), 4.18(2H, s), 5.30(1H, br), 7.34(2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.81(2H, d, $J=8.3$ Hz), 8.36(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 3491, 1652, 1611.

【0143】

実施例 58 : 4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル) メチル-2-イソブチル-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2 H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 2-エトキシカルボニル-2-ヒドロキシ-4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-オキソブタン酸エチルの製造

4'-(トリフルオロメチル) アセトフェノンを実施例 1 (3)の方法に従って反応し、淡黄色結晶として標題化合物を収率 80.8 %で得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.30(6H, t, $J=7.1$ Hz), 3.85(2H, s), 4.22(1H, s), 4.31(4H, q, $J=7.1$ Hz), 7.76(2H, d, $J=8.6$ Hz), 8.07(2H, d, $J=8.6$ Hz).

IR(KBr) cm^{-1} : 3446, 1750, 1727, 1691.

Mass m/z : 343($M^+ - \text{H}_2\text{O}$).

【0144】

2) 4-カルボキシ-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-エトキシカルボニル-2-ヒドロキシ-4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-オキソブタン酸エチルを実施例1(4)の方法に従って反応し、淡褐色結晶性粉末として標題化合物を収率 91.4%で得た。

【0145】

3) 4-メトキシカルボニル-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(5)の方法に従って反応し、微黄色結晶性粉末として標題化合物を収率 88.5 %で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

4.02(3H, s), 7.75(2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.95(2H, d, $J=8.2$ Hz), 8.39(1H, s), 11.69(1H, br).

IR(KBr) cm^{-1} : 3218, 3140, 3097, 1720, 1678, 1326.

Mass m/z : 298(M^+).

【0146】

4) 2-イソブチル-4-メトキシカルボニル-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-メトキシカルボニル-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(6)の方法に従って反応し、黄色結晶として標題化合物を収率 82.2 %で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

1.00(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.32-2.43(1H, m), 3.99(3H, s), 4.15(2H, d, $J=7.2$

Hz), 7.74(2H, d, J=8.4 Hz), 7.93(2H, d, J=8.4 Hz), 8.12(1H, s).

IR(Neat) cm^{-1} : 2961, 1746, 1670, 1327, 1115, 1068.

Mass m/z : 354(M^+).

【0147】

5) 4-カルボキシ-2-イソブチル-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メトキシカルボニル-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(7)の方法に従って反応し、無色微細針状結晶として標題化合物を収率91.6%で得た。

融点: 184.4-185.0°C.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

1.03(6H, d, J=6.6 Hz), 2.34-2.45(1H, m), 4.25(2H, d, J=7.2 Hz), 7.78(2H, d, J=8.2 Hz), 7.99(2H, d, J=8.2 Hz), 8.70(1H, s), 14.02(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 3447, 1739, 1631, 1570, 1330, 1174, 1114, 1070, 847.

Mass m/z : 340(M^+)

【0148】

6) 4-ヒドロキシメチル-2-イソブチル-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-2-イソブチル-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(8)の方法に従って反応し、無色微細針状結晶として標題化合物を収率28.1%で得た。

融点: 145.8-146.5°C.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.99(6H, d, J=6.8 Hz), 2.30-2.41(1H, m), 2.96(1H, t, J=5.9 Hz), 4.11(2H, d, J=7.4 Hz), 4.74(2H, dd, J=1.4, 5.8 Hz), 7.70-7.74(3H, m), 7.94(2H, d, J=8.2 Hz).

IR(KBr) cm^{-1} : 3339, 1646, 1596, 1328, 1131, 1070, 848.

【0149】

7) 2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-(4-トリフル

オロメチルフェニル) - 2 H-ピリダジン-3-オンの製造

4-ヒドロキシメチル-2-イソブチル-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2 H-ピリダジン-3-オンを実施例 1 (9) の方法に従って反応し、無色微細針状結晶として標題化合物を収率89.9%で得た。

融点: 122.9-123.8°C.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.99(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.29-2.40(1H, m), 3.18(3H, s), 4.11(2H, d, $J=7.2$ Hz), 5.29(2H, d, $J=1.4$ Hz), 7.73(2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.83(1H, t, $J=1.4$ Hz), 7.93(2H, d, $J=8.2$ Hz).

IR(KBr) cm^{-1} : 3447, 1659, 1613, 1359, 1329, 1169, 1123, 1071, 846.

Mass m/z : 404(M^+)

【0150】

8) 4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-イソブチル-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2 H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2 H-ピリダジン-3-オンとtert-ブチル 1-ピペラジンカルボキシラートを実施例 1 (10) の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率83.5%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.99(6H, d, $J=6.6$ Hz), 1.47(9H, s), 2.29-2.41(1H, m), 2.53(4H, t, $J=4.9$ Hz), 3.51(4H, t, $J=4.8$ Hz), 3.60(2H, s), 4.10(2H, d, $J=7.4$ Hz), 7.72(2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.84(1H, s), 7.94(2H, d, $J=8.2$ Hz).

【0151】

実施例 59: 2-イソブチル-4-(1-ピペラジニル)メチル-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2 H-ピリダジン-3-オン 2 塩酸塩の製造

4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-イソブチル-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2 H-ピリダジン-3-オンを実施例 2 の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率95

.0%で得た。

融点: 210.8–212.5°C.

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :

0.96(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.22–2.35(1H, m), 3.12(4H, br), 3.30(4H, t, $J=5.2$ Hz), 3.92(2H, s), 4.05(2H, d, $J=7.1$ Hz), 7.84(2H, d, $J=8.3$ Hz), 8.11(2H, d, $J=8.1$ Hz), 8.25(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1656, 1608, 1328, 1125, 1069.

Mass m/z : 394(M^+)

【0152】

実施例 60: 2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造
2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンと1-メチルピペラジンを実施例 1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率81.1%で得た

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.99(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.30–2.41(1H, m), 2.33(3H, s), 2.53(4H, br), 2.63(4H, br), 3.60(2H, s), 4.10(2H, d, $J=7.2$ Hz), 7.72(2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.83(1H, s), 7.94(2H, d, $J=8.2$ Hz).

【0153】

実施例 61: 2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 2塩酸塩の製造

2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4の方法に従って反応し、無色鱗片状晶として標題化合物を収率88.6%で得た。

融点: 249.9–252.8°C.

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :

0.95(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.22–2.35(1H, m), 2.77(3H, s), 3.14(4H, br), 3.35

(4H, br), 3.88(2H, s), 4.05(2H, d, J=7.2 Hz), 7.84(2H, d, J=8.2 Hz), 8.10(2H, d, J=8.0 Hz), 8.19(1H, s).

IR(KBr)cm⁻¹: 2966, 1653, 1610, 1328, 1125, 1069.

Mass m/z : 408(M⁺)

【0154】

実施例 62 : 4-N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノメチル-2-イソブチル-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンとジエタノールアミンを実施例 1 (10) の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率79.5%で得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ:

0.98(6H, d, J=6.6 Hz), 2.29-2.40(1H, m), 2.72(4H, br), 3.67(4H, t, J=4.2 Hz), 3.72(2H, s), 4.10(2H, d, J=7.4 Hz), 7.70(2H, d, J=7.6 Hz), 7.82(1H, s), 7.94(2H, d, J=8.2 Hz).

【0155】

実施例 63

4-N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノメチル-2-イソブチル-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノメチル-2-イソブチル-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率58.2%で得た。

融点: 134.9-135.4℃.

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ:

0.97(6H, d, J=6.6 Hz), 2.25-2.36(1H, m), 3.34(4H, br), 3.83(4H, t, J=5.1 Hz), 4.07(2H, d, J=7.0 Hz), 4.46(2H, s), 7.86(2H, d, J=8.2 Hz), 8.13(2H

, d, $J=8.2$ Hz), 8.55(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1653, 1605, 1319, 1125, 1069.

Mass m/z : 395($M^+ - \text{H}_2\text{O}$)

【0156】

実施例 64: 4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 7 の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率80.7%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.99(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.31-2.40(1H, m), 2.36(6H, s), 3.51(2H, d, $J=1.2$ Hz), 4.10(2H, d, $J=7.4$ Hz), 7.71(2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.83(1H, t, $J=1.4$ Hz), 7.97(2H, d, $J=8.2$ Hz).

【0157】

実施例 65: 4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し、淡黄色鱗片状晶として標題化合物を収率93.0%で得た。

融点: 242.2-242.3°C.

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

0.97(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.25-2.36(1H, m), 2.83(6H, s), 4.07(2H, d, $J=7.3$ Hz), 4.30(2H, s), 7.86(2H, d, $J=8.3$ Hz), 8.14(2H, d, $J=8.0$ Hz), 8.61(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 2963, 1646, 1606, 1321, 1115, 1069.

Mass m/z : 353(M^+)

【0158】

実施例 66: 6-(4-ビフェニリル)-4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの

製造

1) 4-(4-ビフェニル)-2-エトキシカルボニル-2-ヒドロキシ-4-オキソブタン酸エチルの製造

4-アセチルビフェニルを実施例 1 (3) の方法に従って反応し、無色鱗片状晶として標題化合物を収率83.3%で得た。

融点: 88.0-88.3°C.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

1.31(6H, t, $J=7.1$ Hz), 3.87(2H, s), 4.32(4H, q, 7.1 Hz), 7.41(1H, tt, $J=1.4, 7.2$ Hz), 7.48(2H, dd, $J=7.2, 7.2$ Hz), 7.63(2H, d, $J=7.0$ Hz), 7.70(2H, d, $J=8.6$ Hz), 8.04(2H, d, $J=8.6$ Hz).

IR(KBr) cm^{-1} : 3449, 1736, 1680, 1604, 1301, 1244, 1204, 763.

【0159】

2) 6-(4-ビフェニル)-4-カルボキシ-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-(4-ビフェニル)-2-エトキシカルボニル-2-ヒドロキシ-4-オキソブタン酸エチルを実施例 1 (4) の方法に従って反応し、黄色結晶性粉末として標題化合物を収率90.2%で得た。

融点: 299.7-300.8°C(dec.).

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

7.40(1H, t, $J=7.4$ Hz), 7.49(2H, dd, $J=7.4, 7.4$ Hz), 7.74(2H, d, $J=7.2$ Hz), 7.82(2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.03(2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.54(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1753, 1652, 1590, 1446, 1201, 768.

【0160】

3) 6-(4-ビフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-ビフェニル)-4-カルボキシ-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 1 (5) の方法に従って反応し、淡黄色結晶性粉末として標題化合物を収率90.4%で得た。

融点: 277.0-277.9°C(dec.).

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

4.01(3H, s), 7.39-7.45(3H, m), 7.64(2H, d, $J=7.2$ Hz), 7.72(2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.89(2H, d, $J=8.0$ Hz), 8.42(1H, s), 10.7(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 2954, 1727, 1671, 1594, 1265, 1098, 768.

【0161】

4) 6-(4-ビフェニル)-2-イソブチル-4-メトキシカルボニル-2 H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-ビフェニル)-4-メトキシカルボニル-2 H-ピリダジン-3-オンを実施例 1 (6) の方法に従って反応し、黄色結晶として標題化合物を収率62.7%で得た。

融点: 186.2-195.0°C.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

1.01(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.34-2.45(1H, m), 3.99(3H, s), 4.16(2H, d, $J=7.4$ Hz), 7.39(1H, tt, $J=1.4, 7.4$ Hz), 7.48(2H, dd, $J=7.2, 7.2$ Hz), 7.64(2H, d, $J=7.0$ Hz), 7.71(2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.89(2H, d, $J=8.6$ Hz), 8.31(1H, s).

【0162】

5) 6-(4-ビフェニル)-4-カルボキシー-2-イソブチル-2 H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-ビフェニル)-2-イソブチル-4-メトキシカルボニル-2 H-ピリダジン-3-オンを実施例 1 (7) の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率79.2%で得た。

融点: 156.9-157.6°C.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

1.04(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.36-2.46(1H, m), 4.24(2H, d, $J=7.4$ Hz), 7.41(1H, t, $J=7.4$ Hz), 7.49(2H, dd, $J=7.4, 7.4$ Hz), 7.65(2H, d, $J=7.0$ Hz), 7.74(2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.95(2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.73(1H, s), 14.22(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 2963, 1749, 1631, 1565, 1470, 735.

【0163】

6) 6-(4-ビフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2-イソブチル-2 H

ーピリダジン-3-オンの製造

6-(4-ビフェニル)-4-カルボキシ-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(8)の方法に従って反応し、白色固体として標題化合物を収率15.6%で得た。

融点: 146.4-147.5°C.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

1.01(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.32-2.43(1H, m), 3.13(1H, t, $J=6.2$ Hz), 4.11(2H, d, $J=7.4$ Hz), 4.74(2H, dd, $J=1.2, 6.2$ Hz), 7.39(1H, t, $J=7.3$ Hz), 7.48(2H, dd, $J=7.4, 7.4$ Hz), 7.64(2H, d, $J=7.0$ Hz), 7.70(2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.74(1H, t, $J=1.2$ Hz), 7.90(2H, d, $J=8.6$ Hz).

IR(KBr) cm^{-1} : 3431, 2961, 1647, 1596, 1077, 769.

【0164】

7) 6-(4-ビフェニル)-2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-ビフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(9)の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率79.3%で得た。

融点: 121.3-122.0°C.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

1.01(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.33-2.42(1H, m), 3.18(3H, s), 4.12(2H, d, $J=7.4$ Hz), 5.30(2H, d, $J=1.2$ Hz), 7.39(1H, t, $J=7.4$ Hz), 7.48(2H, dd, $J=7.6$ Hz), 7.64(2H, d, $J=7.4$ Hz), 7.71(2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.85-7.91(3H, m).

IR(KBr) cm^{-1} : 2964, 1658, 1610, 1354, 1165, 874, 529.

【0165】

8) 6-(4-ビフェニル)-4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-ビフェニル)-2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとtert-ブチル 1-ピペラジニルカルボキシレートを実施例1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を

収率87.7%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

1.00(6H, d, $J=6.6$ Hz), 1.47(9H, s), 2.30-2.43(1H, m), 2.54(4H, t, $J=4.9$ Hz), 3.51(4H, t, $J=4.9$ Hz), 3.60(2H, d, $J=1.4$ Hz), 4.10(2H, d, $J=7.4$ Hz), 7.38(1H, tt, $J=1.4, 7.2$ Hz), 7.47(2H, dd, $J=7.4, 7.4$ Hz), 7.64(2H, d, $J=7.0$ Hz), 7.70(2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.85-7.92(3H, m).

【0166】

実施例 67: 6-(4-ビフェニル)-2-イソブチル-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン 2塩酸塩の製造

6-(4-ビフェニル)-4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例2の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率51.5%で得た。

融点: 226.8-228.0°C.

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

0.97(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.25-2.36(1H, m), 3.19(4H, br), 3.34(4H, t, $J=5.1$ Hz), 3.98(2H, s), 4.05(2H, d, $J=7.1$ Hz), 7.39(1H, t, $J=7.3$ Hz), 7.49(2H, dd, $J=7.7, 7.7$ Hz), 7.71(2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.79(2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.99(2H, d, $J=8.3$ Hz), 8.29(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1653, 1604, 1446, 771.

Mass m/z : 402(M^+)

【0167】

実施例 68: 6-(4-ビフェニル)-2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-ビフェニル)-2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンと1-メチルピペラジンを実施例1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率68.2%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

1.00(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.30-2.43(1H, m), 2.34(3H, s), 2.55(4H, br), 2.65(4H, br), 3.61(2H, d, $J=1.2$ Hz), 4.10(2H, d, $J=7.2$ Hz), 7.38(1H, t, $J=7.$

3 Hz), 7.47(2H, dd, J=7.5, 7.5 Hz), 7.64(2H, d, J=7.2 Hz), 7.70(2H, d, J=8.4 Hz), 7.84(1H, s), 7.90(2H, d, J=8.4 Hz).

【0168】

実施例 69: 6-(4-ビフェニル)-2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン 2 塩酸塩の製造

6-(4-ビフェニル)-2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率69.9%で得た。

融点: 262.2-263.6°C.

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :

0.97(6H, d, J=6.6 Hz), 2.26-2.35(1H, m), 2.77(3H, s), 3.10(4H, br), 3.34(4H, br), 3.85(2H, s), 4.04(2H, d, J=7.1 Hz), 7.39(1H, t, J=7.6 Hz), 7.49(2H, dd, J=8.0, 8.0 Hz), 7.71(2H, d, J=8.0 Hz), 7.78(2H, d, J=8.3 Hz), 7.89(2H, d, J=8.3 Hz), 8.13(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1652, 1607, 1465, 1050.

Mass m/z : 416(M^+)

【0169】

実施例 70: 6-(4-ビフェニル)-4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-ビフェニル)-2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとジエタノールアミンを実施例 1 (10) の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率62.4%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.99(6H, d, J=6.6 Hz), 2.30-2.43(1H, m), 2.73(4H, t, J=4.8 Hz), 3.67(4H, t, J=4.8 Hz), 3.73(2H, s), 4.12(2H, d, J=7.4 Hz), 7.38(1H, t, J=7.2 Hz), 7.47(2H, dd, J=7.2, 7.2 Hz), 7.63(2H, d, J=7.4 Hz), 7.68(2H, d, J=8.2 Hz), 7.79(1H, s), 7.89(2H, d, J=8.2 Hz).

【0170】

実施例 71: 6-(4-ビフェニル)-4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエ

チル) アミノメチル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

6-(4-ビフェニル)-4-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率63.9%で得た。

融点: 218.3-218.6°C.

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :

0.98(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.26-2.37(1H, m), 3.36(4H, t, $J=5.1$ Hz), 3.85(4H, t, $J=5.1$ Hz), 4.08(2H, d, $J=7.3$ Hz), 4.48(2H, s), 7.40(1H, tt, $J=1.2, 7.3$ Hz), 7.49(2H, dd, $J=7.3$ Hz), 7.72(2H, dd, $J=1.2, 7.3$ Hz), 7.81(2H, d, $J=8.3$ Hz), 8.01(2H, d, $J=8.3$ Hz), 8.52(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1654, 1607, 1053, 847, 769.

m/z (EI): 403($M^+ - \text{H}_2\text{O}$)

【0171】

実施例72: 6-(4-ビフェニル)-4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-ビフェニル)-2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例7の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率87.7%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

1.00(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.36(6H, s), 2.29-2.43(1H, m), 3.52(2H, d, $J=1.0$ Hz), 4.10(2H, d, $J=7.2$ Hz), 7.37(1H, t, $J=7.4$ Hz), 7.46(2H, dd, $J=7.4, 7.4$ Hz), 7.63(2H, d, $J=7.2$ Hz), 7.68(2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.85(1H, s), 7.92(2H, d, $J=8.4$ Hz).

【0172】

実施例73: 6-(4-ビフェニル)-4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

6-(4-ビフェニル)-4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応し、無色鱗片状晶とし

て標題化合物を収率58.2%で得た。

融点: 243.9-244.1°C.

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :

0.98(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.26-2.37(1H, m), 2.83(6H, s), 4.03(2H, d, $J=7.1$ Hz), 4.30(2H, s), 7.39(1H, tt, $J=1.2, 7.3$ Hz), 7.49(2H, dd, $J=7.3, 7.3$ Hz), 7.72(2H, dd, $J=1.2, 7.1$ Hz), 7.81(2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.02(2H, d, $J=8.6$ Hz), 8.57(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1647, 1604, 1460, 1409, 1052.

Mass m/z : 361(M^+)

【0173】

実施例 74: 4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-6-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-4-メタンサルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとtert-ブチル 1-ピペラジニルカルボキシラートを実施例 1 (10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率89.0%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.98(6H, d, $J=6.8$ Hz), 1.47(9H, s), 2.27-2.40(1H, m), 2.52(4H, t, $J=4.9$ Hz), 3.50(4H, t, $J=5.0$ Hz), 3.57(2H, d, $J=1.4$ Hz), 3.96(3H, s), 4.07(2H, d, $J=7.2$ Hz), 7.00(1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.66(1H, dd, $J=2.4, 8.6$ Hz), 7.74(1H, t, $J=1.3$ Hz), 7.86(1H, d, $J=2.4$ Hz).

【0174】

実施例 75: 6-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン 2塩酸塩の製造

4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-6-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 2の方法に従って反応し、白色固体として標題化合物を収率70.2%で得た。

融点: 203.6–204.5℃.

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :

0.95(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.20–2.34(1H, m), 3.14(4H, br), 3.31(4H, t, $J=5.2$ Hz), 3.93(5H, s), 4.01(2H, d, $J=7.0$ Hz), 7.26(1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.84(1H, dd, $J=2.4, 8.6$ Hz), 7.91(1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.19(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1654, 1608, 1507, 1289, 1065.

Mass m/z : 390(M^+), 392(M^+).

【0175】

実施例 76: 6-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジンを 3-オンの製造

6-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-4-メタンシルホニルオキシメチル-2H-ピリダジンを 3-オンと 1-メチルピペラジンを実施例 1 (10) の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率 76.1% で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.98(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.28–2.40(1H, m), 2.33(3H, s), 2.53(4H, br), 2.63(4H, br), 3.58(2H, d, $J=1.2$ Hz), 3.96(3H, s), 4.06(2H, d, $J=7.2$ Hz), 7.01(1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.67(1H, dd, $J=2.2, 8.6$ Hz), 7.72(1H, s), 7.86(1H, d, $J=2.2$ Hz).

【0176】

実施例 77: 6-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジンを 3-オン 2 塩酸塩の製造

6-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジンを 3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率 67.5% で得た。

融点: 235.8–236.7℃.

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :

0.94(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.25-2.32(1H, m), 2.77(3H, s), 3.15(4H, br), 3.36(4H, br), 3.88(2H, s), 3.93(3H, s), 4.01(2H, d, $J=7.0$ Hz), 7.26(1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.83(1H, dd, $J=2.2, 8.6$ Hz), 7.91(1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.12(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1653, 1608, 1507, 1289, 1064.

Mass m/z : 404(M^+), 406(M^+).

【0177】

実施例 78: 4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-6-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとジエタノールアミンを実施例 1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率79.6%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.96(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.28-2.39(1H, m), 2.71(4H, t, $J=4.9$ Hz), 3.66(4H, t, $J=4.9$ Hz), 3.70(2H, s), 3.94(3H, s), 4.07(2H, d, $J=7.4$ Hz), 6.98(1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.68(1H, dd, $J=1.8, 8.7$ Hz), 7.72(1H, s), 7.85(1H, d, $J=2.1$ Hz).

【0178】

実施例 79: 4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-6-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-6-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率60.1%で得た。

融点: 153.0-153.5°C.

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

0.95(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.23-2.34(1H, m), 3.34(4H, t, $J=5.1$ Hz), 3.83(4H, t, $J=5.1$ Hz), 3.94(3H, s), 4.04(2H, d, $J=7.1$ Hz), 4.44(2H, s), 7.28(1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.85(1H, dd, $J=2.4, 8.6$ Hz), 7.94(1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.45(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1652, 1607, 1508, 1421, 1293, 1062.

Mass m/z : 391($M^+ - \text{H}_2\text{O}$)

【0179】

実施例 80: 6-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 7 の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率 84.8% で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.98(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.31-2.39(1H, m), 2.35(6H, s), 3.50(2H, s), 3.95(3H, s), 4.07(2H, d, $J=7.2$ Hz), 6.99(1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.70(1H, dd, $J=1.4, 8.6$ Hz), 7.88(1H, d, $J=1.4$ Hz).

【0180】

実施例 81: 6-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

6-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し、白色固体として標題化合物を収率 69.4% で得た。

融点: 213.6-214.3°C.

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

0.95(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.22-2.34(1H, m), 2.81(6H, s), 3.94(3H, s), 4.04(2H, d, $J=7.1$ Hz), 4.27(2H, s), 7.28(1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.87(1H, dd, $J=2.2, 8.8$ Hz), 7.95(1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.53(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1652, 1608, 1508, 1289, 1064.

Mass m/z : 349(M^+), 351(M^+).

【0181】

実施例 82: 6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジンを 3-オンの製造

1) 2-エトキシカルボニル-4-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-ヒドロキシ-4-オキソブタン酸エチルの製造

5-アセチル-2-フルオロトルエンを実施例 1 (3) の方法に従って反応し、淡黄色プリズム晶として標題化合物を収率 95.9 %で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

1.30(6H, t, $J=7.1$ Hz), 2.33(3H, d, $J=1.7$ Hz), 3.79(2H, s), 4.29(1H, s), 4.31(4H, q, $J=7.1$ Hz), 7.08(1H, dd, $J=8.8, 8.8$ Hz), 7.78-7.85(2H, m).

【0182】

2) 4-カルボキシ-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジンを 3-オンの製造

2-エトキシカルボニル-4-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-ヒドロキシ-4-オキソブタン酸エチルを実施例 1 (4) の方法に従って反応し、淡黄色結晶性粉末として標題化合物を収率 88.9 %で得た。

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

2.51(3H, d, $J=1.7$ Hz), 7.26(1H, dd, $J=9.1, 9.1$ Hz), 7.77-7.81(1H, m), 7.89(1H, d, $J=7.3$ Hz), 8.49(1H, s), 13.99(1H, br).

【0183】

3) 6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジンを 3-オンの製造

4-カルボキシ-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジンを 3-オンを実施例 1 (5) の方法に従って反応し、淡黄色結晶性粉末として標題化合物を収率 76.8 %で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.35(3H, d, $J=2.0$ Hz), 3.99(3H, s), 7.10(1H, dd, $J=8.9, 8.9$ Hz), 7.58-7.62(1H, m), 7.60(1H, d, $J=7.3$ Hz), 8.31(1H, s).

【0184】

4) 6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(6)の方法に従って反応し、淡黄色プリズム晶として標題化合物を収率 86.3 %で得た。

融点: 71.4-73.8°C.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.99(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.31-2.42(1H, m), 2.35(3H, d, $J=2.0$ Hz), 3.98(3H, s), 4.12(2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.10(1H, dd, $J=8.8$, 8.8 Hz), 7.57-7.65(2H, m), 8.21(1H, s).

【0185】

5) 4-カルボキシ-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(7)の方法に従って反応し、淡黄色針状晶として標題化合物を収率 90.0 %で得た。

融点: 129.3-132.1°C.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

1.02(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.33-2.44(1H, m), 2.37(3H, d, $J=2.0$ Hz), 4.21(2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.13(1H, dd, $J=8.8$, 8.8 Hz), 7.64-7.71(2H, m), 8.63(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1742, 1636, 1537, 1422.

Mass m/z : 304(M^+).

【0186】

6) 6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(8)の方法に従って反応し、無色

針状晶として標題化合物を収率 24.7 %で得た。

融点: 107.4-110.4°C.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.99(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.29-2.40(1H, m), 2.35(3H, d, $J=1.7$ Hz), 3.14(1H, t, $J=5.9$ Hz), 4.08(2H, d, $J=7.6$ Hz), 4.71(2H, d, $J=5.9$ Hz), 7.08 (1H, d, $J=8.8$, 8.8 Hz), 7.56-7.65(3H, m).

IR(KBr) cm^{-1} : 3401, 1658, 1648, 1618, 1602, 1501.

Mass m/z : 290(M^+).

【0187】

7) 6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(9)の方法に従って反応し、無色針状晶として標題化合物を収率 91.4 %で得た。

融点: 114.6-117.1°C.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.99(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.29-2.40(1H, m), 2.36(3H, s), 3.17(3H, s), 4.08(2H, d, $J=7.6$ Hz), 5.27(2H, d, $J=1.5$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J=8.9$, 8.9 Hz), 7.56-7.69(2H, m), 7.75(1H, t, $J=1.5$ Hz).

IR(KBr) cm^{-1} : 1656, 1611, 1505, 1354, 1166.

Mass m/z : 368(M^+).

【0188】

8) 6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンと1-メチルピペラジンを、実施例1(10)の方法に従って反応し、微黄色油状物として標題化合物を収率 79.1%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.98(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.27-2.40(1H, m), 2.32(3H, s), 2.36(3H, d, $J=2.0$ Hz), 2.51(4H, br), 2.62(4H, br), 3.58(2H, d, $J=1.5$ Hz), 4.07(2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J=8.8, 8.8$ Hz), 7.58(1H, ddd, $J=2.0, 4.9, 8.8$ Hz), 7.64(1H, dd, $J=2.0, 7.3$ Hz), 7.73(1H, t, $J=1.5$ Hz).

IR(Neat) cm^{-1} : 1652, 1609, 1503.

Mass m/z : 372(M^+).

【0189】

実施例 83: 6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジンを 3-オン 2 塩酸塩の製造

6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジンを 3-オンを、実施例 4 の方法に従って反応し、無色プリズム晶として標題化合物を収率 95.9 %で得た。

融点: 234.8-237.4°C(dec.).

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :

0.93(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.19-2.30(1H, m), 2.32(3H, d, $J=2.0$ Hz), 2.81(3H, s), 2.89-3.62(10H, br), 4.00(2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.29(1H, dd, $J=9.0, 9.0$ Hz), 7.72-7.78(1H, m), 7.83(1H, dd, $J=2.4, 7.6$ Hz), 8.31(1H, brs).

IR(KBr) cm^{-1} : 1660, 1609, 1504.

【0190】

実施例 84: 6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-メチルアミノメチル-2H-ピリダジンを 3-オンの製造

6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-メタンホルホニルオキシメチル-2H-ピリダジンを 3-オンを実施例 9 (4) の方法に従って反応し、淡黄色油状物として標題化合物を収率 96.2 %で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.98(6H, d, $J=6.8$ Hz), 1.65(1H, br), 2.29-2.42(1H, m), 2.34(3H, d, $J=1.7$ Hz), 2.51(3H, s), 3.77(2H, d, $J=1.2$ Hz), 4.07(2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.07(1H, dd, $J=8.8, 8.8$ Hz), 7.54-7.63(2H, m), 7.64(1H, t, $J=1.2$ Hz).

IR(Neat) cm^{-1} : 3306, 1653, 1605, 1507.

Mass m/z : 303(M^+).

【0191】

実施例 85: 6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-メチルアミノメチル-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-メチルアミノメチル-2H-ピリダジン-3-オンを、実施例 4 の方法に従って反応し、無色プリズム晶として標題化合物を収率 86.6 %で得た。

融点: 196.8-199.7°C.

^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ :

0.93(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.19-2.31(1H, m), 2.32(3H, s), 2.65(3H, s), 4.02(2H, d, $J=7.3$ Hz), 4.12(2H, s), 7.31(1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.72-7.78(1H, m), 7.80-7.85(1H, m), 8.32(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 2722, 1652, 1615, 1505.

【0192】

実施例 86: 4-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)メチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンと 1-ベンジルピペラジンを、実施例 1 (10) の方法に従って反応し、淡黄色油状物として標題化合物を収率 98.6 %で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.97(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.29-2.39 (1H, m), 2.36(3H, d, $J=1.7$ Hz), 2.55(4H, br), 2.61(4H, br), 3.55(2H, s), 3.57(2H, d, $J=1.2$ Hz), 4.06(2H, d, $J=7.6$ Hz), 7.09(1H, dd, $J=8.9, 8.9$ Hz), 7.23-7.34(5H, m), 7.51(1H, ddd, $J=2.4, 4.8, 8.9$ Hz), 7.63(1H, dd, $J=2.4, 7.2$ Hz), 7.72(1H, s).

IR(Neat) cm^{-1} : 1652, 1608, 1505.

Mass m/z : 448(M^+).

【0193】

実施例 87: 4-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)メチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン
2 塩酸塩の製造

4-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)メチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを、実施例 4 の方法に従って反応し、無色針状晶として標題化合物を収率 95.3 %で得た。

融点: 259.1-263.1°C(dec.).

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :

0.93(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.17-2.29(1H, m), 2.32(3H, s), 2.55(4H, br), 3.23-3.56(8H, brm), 4.00(2H, d, $J=7.3$ Hz), 4.11(2H, brs), 4.38(2H, brs), 7.29(1H, dd, $J=9.0, 9.0$ Hz), 7.43-7.48(3H, m), 7.59-7.65(2H, m), 7.72-7.77(1H, m), 7.79-7.84(1H, m), 8.35(1H, brs).

IR(KBr) cm^{-1} : 1660, 1618, 1612, 1453.

【0194】

実施例 88: 4-ジメチルアミノメチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-メタンサルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 7 の方法に従って反応し、微黄色油状物として標題化合物を収率 96.4%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.98(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.28-2.39(1H, m), 2.35(3H, d, $J=2.2$ Hz), 2.56(6H, s), 3.50(2H, d, $J=1.2$ Hz), 4.07(2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.07(1H, dd, $J=8.9, 8.9$ Hz), 7.59-7.67(2H, m), 7.74(1H, t, $J=1.2$ Hz).

IR(Neat) cm^{-1} : 1652, 1608, 1506.

Mass m/z : 317(M^+).

【0195】

実施例 89: 4-ジメチルアミノメチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-ジメチルアミノメチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応し、無色針状晶として標題化合物を収率 97.2 %で得た。

融点: 208.5-213.0°C.

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :

0.94(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.19-2.30(1H, m), 2.32(3H, s), 2.81(6H, s), 4.03(2H, d, $J=7.0$ Hz), 4.30(2H, s), 7.30(1H, dd, $J=9.0, 9.0$ Hz), 7.74-7.80(1H, m), 7.85(1H, m), 8.51(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1648, 1608, 1507.

【0196】

実施例90: 4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとジエタノールアミンを実施例1(10)の方法に従って反応し、微黄色油状物として標題化合物を収率 91.5%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.97(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.27-2.40(1H, m), 2.34(3H, d, $J=2.0$ Hz), 2.70(4H, t, $J=5.0$ Hz), 3.66(4H, d, $J=5.0$ Hz), 3.69(2H, s), 3.91(2H, br), 4.07(2H, d, $J=7.6$ Hz), 7.07(1H, dd, $J=8.9, 8.9$ Hz), 7.60(1H, ddd, $J=2.2, 5.1, 8.9$ Hz), 7.64(1H, dd, $J=2.2, 7.3$ Hz), 7.71(1H, s).

IR(Neat) cm^{-1} : 3391, 1654, 1371, 1505.

Mass m/z : 359 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$).

【0197】

実施例91: 4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-6-(4-フルオ

ロー 3-メチルフェニル) - 2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し、微黄色針状晶として標題化合物を収率 92.4 % で得た。

融点 155.1-157.3°C.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ :

0.94 (6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.20-2.31 (1H, m), 2.32 (3H, d, $J=1.2$ Hz), 3.35 (4H, br, overlapped with H₂O), 3.82 (4H, br), 4.02 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 4.50 (2H, s), 5.37 (2H, br), 7.30 (1H, dd, $J=9.0, 9.0$ Hz), 7.78 (1H, ddd, $J=2.0, 4.9, 9.0$ Hz), 7.85 (1H, dd, $J=2.0, 7.3$ Hz), 7.71 (1H, s).

IR (KBr) cm^{-1} : 3281, 1655, 1606.

【0198】

実施例 92 : 6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-(ピペリジノ)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オン 80 mg (0.22 ミリモル) とピペリジン 55 mg (0.65 ミリモル) をエタノール (0.5 ml) に溶かし、80°C で 1 時間加熱攪拌した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー [展開溶媒: クロロホルム/メタノール (10/1)] で分離精製し、微黄色油状物として標題化合物 73 mg (94.0%) を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :

0.98 (6H, d, $J=6.9$ Hz), 1.45-1.53 (2H, m), 1.61-1.68 (4H, m), 2.28-2.41 (1H, m), 2.36 (3H, d, $J=2.0$ Hz), 2.47-2.53 (4H, m), 3.52 (2H, d, $J=1.5$ Hz), 4.07 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.08 (1H, dd, $J=8.9, 8.9$ Hz), 7.59 (1H, ddd, $J=1.7, 4.9, 8.9$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J=1.7, 7.3$ Hz), 7.76 (1H, t, $J=1.5$ Hz).

IR (Neat) cm^{-1} : 1652, 1616, 1506.

Mass m/z : 357 (M^+).

【0199】

実施例 93 : 6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-(ピペリジノ)メチル-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-(ピペリジノ)メチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応し、微黄色プリズム晶として標題化合物を収率 90.7 %で得た。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :

0.94(6H, d, $J=6.6$ Hz), 1.34-1.47(1H, m), 1.64-1.73(1H, m), 1.74-1.83(4H, m), 2.20-2.30(1H, m), 2.32(3H, s), 2.95-3.02(2H, m), 3.36-3.45(1H, m), 4.02(2H, d, $J=7.3$ Hz), 4.25(2H, d, $J=5.1$ Hz), 7.30(1H, dd, $J=9.0, 9.0$ Hz), 7.75-7.80(1H, m), 7.83-7.87(1H, m), 8.59(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 2532, 1652, 1616, 1505, 1433.

【0200】

実施例94: 6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-(モルホリノ)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-メタンシルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとモルホリンを実施例92の方法に従って反応し、微黄色油状物として標題化合物を収率 97.4 %で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.98(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.28-2.41(1H, m), 2.36(3H, d, $J=2.0$ Hz), 2.58(4H, t, $J=4.6$ Hz), 3.57(2H, d, $J=1.2$ Hz), 3.78(4H, t, $J=4.6$ Hz), 4.07(2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.09(1H, dd, $J=8.8, 8.8$ Hz), 7.58(1H, ddd, $J=2.0, 4.9, 8.8$ Hz), 7.64(1H, dd, $J=2.0, 7.3$ Hz), 7.75(1H, t, $J=1.5$ Hz).

IR(Neat) cm^{-1} : 1659, 1606, 1503.

Mass m/z : 359(M^+).

【0201】

実施例95: 6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-(モルホリノ)メチル-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-(モルホリノ)メチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応し、無色プリズム晶として標題化合物を収率 92.4 %で得た。

融点: 215.4-216.6°C.

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :

0.94(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.19-2.30(1H, m), 2.32(3H, s), 3.21(2H, br), 3.79-3.98(6H, m), 4.02(2H, d, $J=7.3$ Hz), 4.33(2H, brs), 7.30(1H, dd, $J=9.0$, 9.0 Hz), 7.74-7.79(1H, m), 7.81-7.86(1H, m), 8.56(1H, brs).

IR(KBr) cm^{-1} : 2392, 1647, 1607.

【0202】

実施例 96: 4-アミノメチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-フタルイミドメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-メタンシルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 24 (1) の方法に従って反応し、微黄色針状晶として標題化合物を収率 93.7 %で得た。

融点: 181.2-187.2°C.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.98(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.29-2.40(1H, m), 2.30(3H, s), 4.07(2H, d, $J=7.3$ Hz), 4.91 (2H, s), 7.01(1H, dd, $J=9.0$, 9.0 Hz), 7.31(1H, s), 7.41-7.46(1H, m), 7.50-7.53(1H, m), 7.76-7.81(2H, m), 7.90-7.95(2H, m).

IR(KBr) cm^{-1} : 1720, 1656, 1619, 1611.

Mass m/z : 419(M^+).

【0203】

2) 4-アミノメチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-フタルイミドメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 24 (2) の方法に従って反応し、微黄色油状物として標題化合物を収率 99.6 %で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.98(6H, d, $J=6.8$ Hz), 1.64(2H, br), 2.30-2.40(1H, m), 2.35(3H, d, $J=2.0$ Hz), 3.89(2H, d, $J=1.2$ Hz), 4.07(2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.07(1H, dd, $J=8.8$,

8.8 Hz), 7.60(1H, ddd, J=2.1, 4.9, 8.8 Hz), 7.64(1H, dd, J=2.1, 7.4 Hz), 7.67(1H, t, J=1.2 Hz).

IR(Neat) cm^{-1} : 3372, 3301, 1655, 1605, 1504.

Mass m/z : 289(M^+).

【0204】

実施例 97: 4-アミノメチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-アミノメチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し、無色針状晶として標題化合物を収率 79.8 % で得た。

融点: 217.5-220.5°C(dec.).

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :

0.93(6H, d, J=6.6 Hz), 2.20-2.30(1H, m), 2.32(3H, d, J=1.7 Hz), 4.01(2H, d, J=2.2 Hz), 4.02(2H, d, J=7.3 Hz), 7.31(1H, dd, J=9.0, 9.0 Hz), 7.75(1H, ddd, J=2.1, 4.9, 9.0 Hz), 7.83(1H, dd, J=2.1, 7.4 Hz), 8.28(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 2960, 2927, 2872, 1656, 1614, 1507.

【0205】

実施例 98: 4-ジエチルアミノメチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-メタンシルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとジエチルアミンを実施例 9 (4) の方法に従って反応し、微黄色油状物として標題化合物を収率 94.7 % で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.98(6H, d, J=6.8 Hz), 1.07(6H, t, J=7.1 Hz), 2.30-2.41(1H, m), 2.35(3H, d, J=1.5 Hz), 2.61(4H, q, J=7.1 Hz), 3.60(2H, d, J=1.7 Hz), 4.08(2H, d, J=7.5 Hz), 7.08(1H, dd, J=8.9, 8.9 Hz), 7.60(1H, ddd, J=2.2, 4.9, 8.9 Hz), 7.65(1H, dd, J=2.2, 7.3 Hz), 7.85(1H, t, J=1.5 Hz).

IR(Neat) cm^{-1} : 1652, 1609, 1506.

Mass m/z : 345(M^+).

【0206】

実施例 99 : 4-ジエチルアミノメチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-ジエチルアミノメチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し、微黄色針状晶として標題化合物を収率 70.1 %で得た。

融点: 154.3-157.3°C.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.92(6H, d, $J=6.8$ Hz), 1.29(6H, t, $J=7.2$ Hz), 2.20-2.30(1H, m), 2.32(3H, d, $J=1.2$ Hz), 3.09-3.25(4H, m), 4.03(2H, d, $J=7.3$ Hz), 4.28(2H, d, $J=5.6$ Hz), 7.30(1H, dd, $J=9.0, 9.0$ Hz), 7.80(1H, ddd, $J=2.0, 4.9, 9.0$ Hz), 7.87(1H, dd, $J=2.0, 7.3$ Hz), 7.85(1H, t, $J=1.5$ Hz).

IR(KBr) cm^{-1} : 2559, 2491, 1652, 1613, 1507.

【0207】

実施例 100 : 4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとtert-ブチル 1-ピペラジニルカルボキシラートを実施例 1 (10) の方法に従って反応し、微黄色油状物として標題化合物を収率 97.5 %で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.98(6H, d, $J=6.6$ Hz), 1.46(9H, s), 2.28-2.40(1H, m), 2.36(3H, d, $J=1.7$ Hz), 3.50(4H, t, $J=4.9$ Hz), 3.58(2H, d, $J=1.0$ Hz), 4.08(2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.09(1H, dd, $J=8.9, 8.9$ Hz), 7.58(1H, ddd, $J=2.0, 4.9, 8.9$ Hz), 7.63(1H, dd, $J=2.0, 7.3$ Hz), 7.75(1H, s).

IR(Neat) cm^{-1} : 1695, 1652, 1608, 1506.

【0208】

実施例 101: 6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 20の方法に従って反応し、淡黄色油状物として標題化合物を定量的に得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.98(6H, d, $J=6.8$ Hz), 1.47(1H, br), 2.28-2.40(1H, m), 2.36(3H, d, $J=1.7$ Hz), 2.56(4H, t, $J=4.9$ Hz), 2.97(4H, t, $J=4.9$ Hz), 3.56(2H, d, $J=1.4$ Hz), 4.07(2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.09(1H, dd, $J=8.8, 8.8$ Hz), 7.58(1H, ddd, $J=2.0, 4.9, 8.8$ Hz), 7.64(1H, dd, $J=2.0, 7.3$ Hz), 7.75(1H, t, $J=1.4$ Hz).

IR(Neat) cm^{-1} : 3308, 1648, 1607, 1506.

Mass m/z : 358(M^+).

【0209】

実施例 102: 6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン 2塩酸塩の製造

6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4の方法に従って反応し、淡黄色プリズム晶として標題化合物を収率 87.2%で得た。

融点: 154.9-158.0°C.

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

0.94(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.19-2.30(1H, m), 2.32(3H, d, $J=1.7$ Hz), 3.04(4H, br), 3.71(4H, br), 4.01(2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.28(1H, dd, $J=8.8, 8.8$ Hz), 7.76(1H, ddd, $J=2.0, 4.9, 8.8$ Hz), 7.83(1H, dd, $J=2.0, 7.3$ Hz), 8.40(1H, brs).

IR(KBr) cm^{-1} : 1659, 1610, 1504, 1422.

【0210】

実施例 103: 4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチ

ルー 6 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 2-イソブチル-2H-ピリダジン
- 3-オンの製造

1) 4 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 2-エトキシカルボニル-2-ヒドロキシ-4-オキソブタン酸エチルの製造

3', 4'-ジフルオロアセトフェノンを実施例 1 (3) の方法に従って反応し、淡黄色油状物として標題化合物を収率 81.6 %で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

1.30(6H, t, $J=7.1$ Hz), 3.78(2H, s), 4.22(1H, s), 4.31(4H, q, $J=7.1$ Hz), 7.24-7.30(1H, m), 7.73-7.82(2H, m).

IR(Neat) cm^{-1} : 3483, 1740, 1695, 1612.

Mass m/z : 312($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$).

【0211】

2) 4-カルボキシ-6 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 2H-ピリダジン
- 3-オンの製造

4 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 2-エトキシカルボニル-2-ヒドロキシ-4-オキソブタン酸エチルを実施例 1 (4) の方法に従って反応し、淡黄色結晶性粉末として標題化合物を収率 88.9 %で得た。

【0212】

3) 4-メトキシカルボニル-6 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-6 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 2H-ピリダジン-3-オンを実施例 1 (5) の方法に従って反応し、淡黄色結晶性粉末として標題化合物を収率 85.8 %で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

4.01(3H, s), 7.25-7.32(1H, m), 7.53-7.57(1H, m), 7.67-7.73(1H, m), 8.31(1H, s), 11.70(1H, br).

IR(KBr) cm^{-1} : 3223, 3159, 1722, 1676, 1659.

Mass m/z : 266(M^+).

【0213】

4) 6-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3, 4-ジフルオロフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(6)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を定量的に得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.99(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.30-2.41(1H, m), 3.98(3H, s), 4.13(2H, d, $J=7.2$ Hz), 7.23-7.30(1H, m), 7.49-7.55(1H, m), 7.68(1H, ddd, $J=2.2, 7.6, 11.1$ Hz), 8.20(1H, s).

【0214】

5) 4-カルボキシ-6-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(7)の方法に従って反応し、無色微細針状結晶として標題化合物を収率91.4%で得た。

融点: 163.4-163.7°C.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

1.02(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.33-2.43(1H, m), 4.22(2H, d, $J=7.4$ Hz), 7.27-7.35(1H, m), 7.56-7.62(1H, m), 7.74(1H, ddd, $J=2.4, 7.6, 11.2$ Hz), 8.62(1H, s), 14.05(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 3436, 1737, 1635, 1522, 1434, 1276, 1102, 806.

Mass m/z : 308(M^+)

【0215】

6) 6-(3, 4-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-6-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(8)の方法に従って反応し、無色微細針状結晶として標題化合物を収率25.0%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.99(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.29-2.39(1H, m), 2.96(1H, t, $J=5.9$ Hz), 4.08(2H, d, $J=7.4$ Hz), 4.72(2H, dd, $J=1.2, 5.8$ Hz), 7.22-7.28(1H, m), 7.51-7.55(1H, m), 7.64-7.71(2H, m).

【0216】

7) 6-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(9)の方法に従って反応し、無色微細針状結晶として標題化合物を収率81.4%で得た。

融点: 113.3-113.4°C.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.99(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.27-2.40(1H, m), 3.18(3H, s), 4.08(2H, d, $J=7.4$ Hz), 5.28(2H, d, $J=1.6$ Hz), 7.23-7.30(1H, m), 7.50-7.54(1H, m), 7.68(1H, ddd, $J=2.2, 7.6, 11.1$ Hz), 7.75(1H, t, $J=1.4$ Hz).

IR(KBr) cm^{-1} : 3447, 1656, 1613, 1522, 1354, 1167, 1049, 877.

Mass m/z : 372(M^+)

【0217】

8) 4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-6-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとtert-ブチル 1-ピペラジニルカルボキシラートを実施例1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率85.5%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.98(6H, d, $J=6.6$ Hz), 1.47(9H, s), 2.28-2.38(1H, m), 2.52(4H, t, $J=4.7$ Hz), 3.51(4H, t, $J=4.7$ Hz), 3.58(2H, s), 4.07(2H, d, $J=7.2$ Hz), 7.21-7.29(1H, m), 7.50-7.55(1H, m), 7.64-7.71(1H, m), 7.76(1H, d, $J=1.0$ Hz).

【0218】

実施例 104: 6-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン 2 塩酸塩の製造

4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-6-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 2 の方法に従って反応し、白色固体として標題化合物を収率72.5%で得た。

融点: 182.5-186.0°C.

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :

0.94(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.22-2.33(1H, m), 3.11(4H, br), 3.30(4H, t, $J=5.1$ Hz), 3.90(2H, s), 4.02(2H, d, $J=7.1$ Hz), 7.52(1H, ddd, $J=8.6, 8.6, 10.5$ Hz), 7.73-7.78(1H, m), 7.90(1H, ddd, $J=2.2, 8.0, 11.7$ Hz), 8.20(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1656, 1609, 1522, 1436, 1276, 1112.

Mass m/z : 362(M^+)

【0219】

実施例 105: 6-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-4-メタンシルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンと1-メチルピペラジンを実施例 1 (10) の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率79.1%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.98(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.28-2.39(1H, m), 2.34(3H, s), 2.55(4H, br), 2.63(4H, br), 3.58(2H, s), 4.07(2H, d, $J=7.2$ Hz), 7.22-7.29(1H, m), 7.50-7.57(1H, m), 7.64-7.72(1H, m), 7.74(1H, s).

【0220】

実施例 106: 6-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン 2 塩酸塩の製造

6-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-4-(4-メチル-

1-ピペラジニル) メチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率70.3%で得た。

融点: 242.5-243.4°C.

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :

0.94(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.22-2.33(1H, m), 2.77(3H, s), 3.11(4H, br), 3.34(4H, br), 3.84(2H, s), 4.02(2H, d, $J=7.1$ Hz), 7.52(1H, ddd, $J=8.6, 8.6, 10.5$ Hz), 7.72-7.77(1H, m), 7.89(1H, ddd, $J=2.2, 7.9, 11.7$ Hz), 8.12(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1652, 1607, 1522, 1435, 1278.

Mass m/z : 376(M^+)

【0221】

実施例107: 4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル) アミノメチル-6-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-4-メタンスルホンオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとジエタノールアミンを実施例1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率75.8%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.97(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.25-2.38(1H, m), 2.70(4H, br), 3.64-3.70(6H, m), 4.06(2H, d, $J=7.4$ Hz), 7.15-7.25(1H, m), 7.54-7.58(1H, m), 7.67-7.73(1H, m), 7.88(1H, s).

【0222】

実施例108: 4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル) アミノメチル-6-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル) アミノメチル-6-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応し、白色固体として標題化合物を収率70.3%で得た。

融点 : 127.5-128.3℃.

^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ :

0.95(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.23-2.34(1H, m), 3.35(4H, t, $J=5.1$ Hz), 3.84(4H, t, $J=5.1$ Hz), 4.05(2H, d, $J=7.1$ Hz), 4.45(2H, s), 7.54(1H, ddd, $J=8.6$, 8.6, 10.5 Hz), 7.76-7.81(1H, m), 7.93(1H, ddd, $J=2.2$, 7.8, 12.0 Hz), 8.53(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1653, 1604, 1521, 1437, 1275.

Mass m/z : 363($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$)

【 0 2 2 3 】

実施例 1 0 9 : 6 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - ジメチルアミノメチル - 2 - イソブチル - 2 H - ピリダジン - 3 - オンの製造

6 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - イソブチル - 4 - メタンスルホニルオキシメチル - 2 H - ピリダジン - 3 - オンを実施例 7 の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率85.5%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.98(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.29-2.40(1H, m), 2.35(6H, s), 3.50(2H, s), 4.07(2H, d, $J=7.4$ Hz), 7.20-7.30(1H, m), 7.53-7.60(1H, m), 7.67-7.73(1H, m), 7.74(1H, s).

【 0 2 2 4 】

実施例 1 1 0 : 6 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - ジメチルアミノメチル - 2 - イソブチル - 2 H - ピリダジン - 3 - オン 塩酸塩の製造

6 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - ジメチルアミノメチル - 2 - イソブチル - 2 H - ピリダジン - 3 - オンを実施例 4 の方法に従って反応し、微黄色鱗片状晶として標題化合物を収率85.9%で得た。

融点 : 226.5-227.7℃.

^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ :

0.96(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.23-2.34(1H, m), 2.81(6H, s), 4.05(2H, d, $J=7.1$ Hz), 4.28(2H, s), 7.54(ddd, $J=8.7$, 8.7, 10.5 Hz), 7.76-7.81(1H, m), 7.93(1H, ddd, $J=2.2$, 7.9, 12.0 Hz), 8.57(1H, s).

IR(KBr)cm⁻¹: 1648, 1607, 1525, 1437, 1288, 1112.

Mass m/z : 321(M⁺)

【0225】

実施例 111: 4-アミノメチル-6-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 4-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-エトキシカルボニル-2-ヒドロキシ-4-オキソブタン酸エチルの製造

2', 4'-ジフルオロアセトフェノンを実施例 1 (3) の方法に従って反応し、淡黄色油状物として標題化合物を収率 76.8 %で得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ:

1.30(6H, t, J=7.1 Hz), 3.81(2H, d, J=3.4 Hz), 4.18(1H, s), 4.30(4H, q, J=7.1 Hz), 6.90(1H, ddd, J=2.4, 8.5, 10.0 Hz), 6.94-7.00(1H, m), 7.94(1H, ddd, J=6.6, 8.5, 8.5 Hz).

IR(Neat) cm⁻¹: 3491, 1743, 1692, 1612.

Mass m/z : 312(M⁺-H₂O)

【0226】

2) 4-カルボキシ-6-(2,4-ジフルオロフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-エトキシカルボニル-2-ヒドロキシ-4-オキソブタン酸エチルを実施例 1 (4) の方法に従って反応し、淡黄色結晶性粉末として標題化合物を収率 95.2 %で得た。

【0227】

3) 6-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-6-(2,4-ジフルオロフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 1 (5) の方法に従って反応し、淡黄色結晶性粉末として標題化合物を収率 81.2 %で得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ:

3.99(3H, s), 6.96(1H, ddd, J=2.4, 8.8, 10.1 Hz), 6.99-7.04(1H, m), 7.77

(1H, ddd, J=6.3, 8.8, 8.8 Hz), 8.30(1H, d, J=2.0 Hz), 12.05(1H, br).

IR(KBr) cm^{-1} : 3217, 3148, 1721, 1673, 1611.

Mass m/z : 266(M^+).

【0228】

4) 6-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(2, 4-ジフルオロフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(6)の方法に従って反応し、淡黄色油状物として標題化合物を収率84.8%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.99(6H, d, J=6.6 Hz), 2.29-2.42(1H, m), 3.97(3H, s), 4.12(2H, d, J=7.3 Hz), 6.94(1H, ddd, J=2.4, 8.8, 11.2 Hz), 6.98-7.04(1H, m), 7.73(1H, ddd, J=6.3, 6.3, 8.8 Hz), 8.18(1H, d, J=2.0 Hz).

IR(Neat) cm^{-1} : 1755, 1748, 1668, 1620, 1506.

Mass m/z : 322(M^+).

【0229】

5) 4-カルボキシ-6-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(7)の方法に従って反応し、微黄色針状晶として標題化合物を収率92.7%で得た。

融点: 126.5-128.2°C.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

1.02(6H, d, J=6.6 Hz), 2.31-2.43(1H, m), 4.22(2H, d, J=7.6 Hz), 6.96-7.07(2H, m), 7.74(1H, ddd, J=6.3, 6.3, 8.8 Hz), 8.61(1H, d, J=2.2 Hz), 14.02(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1739, 1636, 1618, 1573, 1465.

Mass m/z : 308(M^+).

【0230】

6) 6-(2, 4-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-6-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 1 (8) の方法に従って反応し、淡黄色油状物として標題化合物を収率45.0 %で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.98(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.27-2.40(1H, m), 3.15(1H, t, $J=6.1$ Hz), 4.08(2H, d, $J=7.3$ Hz), 4.69(2H, dd, $J=1.2, 6.1$ Hz), 6.93(1H, ddd, $J=2.4, 8.8, 11.2$ Hz), 6.96-7.02(1H, m), 7.61-7.63(1H, m), 7.72(1H, ddd, $J=6.3, 6.3, 8.8$ Hz).

IR(Neat) cm^{-1} : 3412, 1652, 1620, 1507.

Mass m/z : 294(M^+).

【0231】

7) 6-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(2, 3-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 1 (9) の方法に従って反応し、無色針状晶として標題化合物を収率96.3 %で得た。

融点: 86.7-88.6°C.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.99(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.26-2.39(1H, m), 3.16(3H, s), 4.08(2H, d, $J=7.3$ Hz), 5.26(2H, d, $J=1.2$ Hz), 6.94(1H, ddd, $J=2.4, 8.8, 11.2$ Hz), 6.97-7.03(1H, m), 7.71(1H, ddd, $J=6.3, 6.3, 8.8$ Hz), 7.73-7.75(1H, m).

IR(KBr) cm^{-1} : 1659, 1612, 1508, 1359, 1166.

Mass m/z : 372(M^+).

【0232】

8) 6-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-4-フタルイミドメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-4-メタンスルホニル

オキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 24 (1) の方法に従って反応し、無色針状晶として標題化合物を収率 91.1 %で得た。

融点: 152.3-155.6℃.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.98(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.28-2.39(1H, m), 4.07(2H, d, $J=7.3$ Hz), 4.89(2H, d, $J=1.0$ Hz), 6.83(1H, ddd, $J=2.4, 8.8, 11.0$ Hz), 6.91-6.97(1H, m), 7.27-7.31(1H, m), 7.66(1H, ddd, $J=6.3, 6.3, 8.8$ Hz), 7.74-7.80(2H, m), 7.86-7.94(2H, m).

IR(KBr) cm^{-1} : 1773, 1720, 1650, 1617, 1509, 1418, 1389.

Mass m/z : 423(M^+).

【0233】

9) 4-アミノメチル-6-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-6-(2, 4-ジフルオロフェニル)-4-フタルイミドメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 24 (2) の方法に従って反応し、微黄色油状物として標題化合物を収率 98.4 %で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.98(6H, d, $J=6.8$ Hz), 1.66(2H, br), 2.24-2.41(1H, m), 3.87(2H, s), 4.08(2H, d, $J=7.3$ Hz), 6.92(1H, ddd, $J=2.4, 8.8, 11.2$ Hz), 6.97-7.02(1H, m), 7.63(1H, t, $J=1.1$ Hz), 7.71(1H, ddd, $J=6.3, 6.3, 8.8$ Hz).

IR(Neat) cm^{-1} : 3381, 3307, 1652, 1611, 1508.

Mass m/z : 293(M^+).

【0234】

実施例 112: 4-アミノメチル-6-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-アミノメチル-6-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し、微黄色針状晶として標題化合物を収率 94.9 %で得た。

融点: 161.4-163.9℃.

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :

0.93(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.18-2.34(1H, m), 4.01(2H, s), 4.02(2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.24-7.31(1H, m), 7.46(1H, ddd, $J=2.4, 8.8, 11.5$ Hz), 7.76(1H, ddd, $J=6.3, 6.3, 8.8$ Hz), 7.95(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1652, 1616, 1597, 1509.

【0235】

実施例 113 : 6- (2, 4-ジフルオロフェニル) -4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6- (2, 4-ジフルオロフェニル) -2-イソブチル-4-メタンシルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 7 の方法に従って反応し、微黄色油状物として標題化合物を収率 94.1%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.98(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.27-2.38(1H, m), 2.34(6H, s), 3.49(2H, d, $J=1.5$ Hz), 4.07(2H, d, $J=7.6$ Hz), 6.92(1H, ddd, $J=2.4, 8.8, 11.2$ Hz), 6.95-7.01(1H, m), 7.70(1H, t, $J=1.5$ Hz), 7.71(1H, ddd, $J=6.3, 6.3, 8.8$ Hz).

IR(Neat) cm^{-1} : 1652, 1612, 1508.

Mass m/z : 321(M^+).

【0236】

実施例 114 : 6- (2, 4-ジフルオロフェニル) -4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

6- (2, 4-ジフルオロフェニル) -4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し、淡黄色プリズム晶として標題化合物を収率 89.8 %で得た。

融点: 170.1-173.5°C.

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :

0.94(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.18-2.29(1H, m), 2.80(6H, s), 4.03(2H, d, $J=7.3$ Hz), 4.30(2H, s), 7.25-7.31(1H, m), 7.45(1H, ddd, $J=2.4, 8.8, 11.2$ Hz), 7.81(1H, ddd, $J=6.3, 6.3, 8.8$ Hz), 8.15(1H, d, $J=1.7$ Hz),

IR(KBr) cm^{-1} : 1648, 1612, 1523, 1510.

【0237】

実施例 115: 4-ジエチルアミノメチル-6-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとジエチルアミンを実施例 9 (4) の方法に従って反応し、淡黄色油状物として標題化合物を定量的に得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.98(6H, d, $J=6.8$ Hz), 1.06(6H, t, $J=7.1$ Hz), 2.27-2.39(1H, m), 2.59(4H, q, $J=7.1$ Hz), 3.59(2H, d, $J=1.7$ Hz), 4.07(2H, d, $J=7.3$ Hz), 6.92(1H, dd, $J=2.4, 8.8, 11.2$ Hz), 6.95-7.01(1H, m), 7.72(1H, ddd, $J=6.3, 6.3, 8.8$ Hz), 7.83(1H, td, $J=1.5, 2.9$ Hz).

IR(Neat) cm^{-1} : 1656, 1613, 1508.

Mass m/z : 349(M^+).

【0238】

実施例 116: 4-ジエチルアミノメチル-6-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-ジエチルアミノメチル-6-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し、無色針状晶として標題化合物を収率 80.9 %で得た。

融点: 128.9-131.7°C.

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

0.94(6H, d, $J=6.8$ Hz), 1.28(6H, t, $J=7.2$ Hz), 2.18-2.29(1H, m), 3.10-3.23(4H, m), 4.03(2H, d, $J=7.3$ Hz), 4.29(2H, d, $J=5.4$ Hz), 7.28(1H, ddd, $J=2.2, 8.8, 8.8$ Hz), 7.45(1H, ddd, $J=2.2, 8.8, 8.8$ Hz), 7.81(1H, ddd, $J=6.3, 8.8, 8.8$ Hz), 8.24(1H, d, $J=1.5$ Hz).

【0239】

実施例 117: 4-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-6-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-4-メタンスルホン
ルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとジエタノールアミンを実施例1
(10)の方法に従って反応し、微黄色油状物として標題化合物を収率 97.6 %
で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.97(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.26-2.40(1H, m), 2.70(4H, t, $J=5.0$ Hz), 3.65(4H,
t, $J=5.0$ Hz), 3.70(2H, s), 4.09(2H, d, $J=7.3$ Hz), 6.92(1H, ddd, $J=2.7$,
8.8, 11.2 Hz), 6.97-7.03(1H, m), 7.63(1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.75(1H, ddd, $J=$
6.3, 6.3, 8.8 Hz).

IR(Neat) cm^{-1} : 3401, 1648, 1597, 1508.

Mass m/z : 363($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$).

【0240】

実施例118: 4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-6-(
(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン
塩酸塩の製造

4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-6-(2, 4-ジ
フルオロフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例4
の方法に従って反応し、微黄色プリズム晶として標題化合物を収率 89.0 %で得
た。

融点: 161.8-163.9°C.

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

0.93(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.18-2.29(1H, m), 3.27-3.40(4H, br, overlapped wi
th H_2O), 3.76-3.84(4H, m), 4.03(2H, d, $J=7.3$ Hz), 4.51(2H, brs), 5.34(2H
, br), 7.24-7.31(1H, m), 7.41-7.48(1H, m), 7.76-7.84(1H, m), 8.15(1H, m)

IR(KBr) cm^{-1} : 3233, 3172, 1645, 1613, 1593, 1421.

【0241】

実施例119: 6-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-4-(
4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-4-メタンスルホン
ルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンと1-メチルピペラジンを実施例
1(10)の方法に従って反応し、淡黄色油状物として標題化合物を収率 94.0%
で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.97(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.28-2.38(1H, m), 2.31(3H, s), 2.50(4H, br), 2.61
(4H, br), 3.57(2H, d, $J=1.5$ Hz), 4.07(2H, d, $J=7.3$ Hz), 6.93(1H, ddd, $J=$
2.4, 8.8, 11.2 Hz), 6.96-7.02(1H, m), 7.69-7.75(2H, m).

IR(Neat) cm^{-1} : 1655, 1616, 1596, 1508.

Mass m/z : 376(M^+).

【0242】

実施例 120: 6-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-4-(
4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン 2塩酸
塩の製造

6-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-4-(4-メチル-
1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従
って反応し、無色針状晶として標題化合物を収率 90.4 %で得た。

融点: 248.1-251.7°C(Dec.).

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 100°C) δ :

0.93(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.20-2.29(1H, m), 2.76(3H, s), 3.09(4H, br, overl
apped with H_2O), 3.27(4H, br), 3.74(2H, s), 4.00(2H, d, $J=7.1$ Hz), 7.14-
7.29(2H, m), 7.71-7.79(2H, m).

IR(KBr) cm^{-1} : 1652, 1612, 1514.

【0243】

実施例 121: 4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチ
ル-6-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン
-3-オンの製造

6-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-4-メタンスルホン
ルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとtert-ブチル 1-ピペラジン

カルボキシラートを実施例 1 (10) の方法に従って反応し、微黄色油状物として標題化合物を収率 97.5 %で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.98(6H, d, $J=6.8$ Hz), 1.47(9H, s), 2.28-2.39(1H, m), 2.52(4H, t, $J=4.9$ Hz), 3.49(4H, t, $J=4.9$ Hz), 3.57(2H, d, $J=1.2$ Hz), 4.07(2H, d, $J=7.3$ Hz), 6.93(1H, ddd, $J=2.4, 8.8, 11.2$ Hz), 6.96-7.02(1H, m), 7.69-7.75(2H, m)

IR(Neat) cm^{-1} : 1695, 1655, 1613, 1508, 1425.

Mass m/z : 462(M^+).

【0244】

実施例 122: 6-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-6-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 20 の方法に従って反応し、淡黄色油状物として標題化合物を定量的に得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.98(6H, d, $J=6.8$ Hz), 1.81(1H, br), 2.27-2.39(1H, m), 2.50-2.56(4H, brm), 2.94(4H, t, $J=4.8$ Hz), 3.54(2H, d, $J=1.2$ Hz), 4.07(2H, d, $J=7.3$ Hz), 6.93(1H, ddd, $J=2.4, 8.8, 11.2$ Hz), 6.94-7.02(1H, m), 7.69-7.76(2H, m).

IR(Neat) cm^{-1} : 3314, 1655, 1613, 1508.

Mass m/z : 362(M^+).

【0245】

実施例 123: 6-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン 2 塩酸塩の製造

6-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し、微黄色結晶性粉末として標題化合物を収率 90.8 %で得た。

融点: 136.3-140.9°C.

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :

0.93(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.20-2.30(1H, m), 2.95(4H, t, $J=5.0$ Hz), 3.02(4H, t, $J=5.0$ Hz), 3.76(2H, s), 4.00(2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.14-7.20(1H, m), 7.26(1H, ddd, $J=2.7, 8.8, 11.2$ Hz), 7.86(1H, ddd, $J=6.6, 6.6, 8.8$ Hz), 7.81(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1656, 1616, 1597, 1509, 1426.

【 0 2 4 6 】

実施例 1 2 4 : 2-ベンジル-4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 2-ベンジル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンとベンジルクロリドを実施例 1 (6) の方法に従って反応し、黄色針状晶として標題化合物を収率 71.0 %で得た。

融点: 109.0-110.5°C.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.35(3H, d, $J=1.7$ Hz), 3.96(3H, s), 5.44(2H, s), 7.10(1H, dd, $J=8.8, 8.8$ Hz), 7.28-7.37(3H, m), 7.52(2H, d, $J=6.3$ Hz), 7.57-7.64(2H, m), 8.21(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1750, 1744, 1657, 1278, 1233, 1123.

Mass m/z : 352(M^+).

【 0 2 4 7 】

2) 2-ベンジル-4-カルボキシ-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-ベンジル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 1 (7) の方法に従って反応し、淡黄色結晶性粉末として標題化合物を収率 65.2 %で得た。

融点: 191.2-192.3°C.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.37(3H, d, $J=2.0$ Hz), 5.52(2H, s), 7.13(1H, dd, $J=8.8$, 8.8 Hz), 7.33-7.41(3H, m), 7.48-7.52(2H, m), 7.64-7.70(2H, m), 8.62(1H, s), 14.01(1H, br).

IR(KBr) cm^{-1} : 1739, 1633, 1569, 1457, 1423, 1240.

Mass m/z : 338(M^+).

【0248】

3) 2-ベンジル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-ベンジル-4-カルボキシ-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(8)の方法に従って反応し、微黄色針状晶として標題化合物を収率 28.4 %で得た。

融点: 119.5-120.6°C.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.34(3H, d, $J=1.7$ Hz), 3.01(1H, t, $J=5.9$ Hz), 4.70(2H, dd, $J=1.2$, 5.9 Hz), 5.41(2H, s), 7.08(1H, dd, $J=8.8$, 8.8 Hz), 7.27-7.37(3H, m), 7.48(1H, d, $J=6.6$ Hz), 7.57-7.65(2H, m), 7.66(1H, t, $J=1.2$ Hz).

IR(KBr) cm^{-1} : 3330, 1657, 1643, 1611, 1597, 1506, 1239.

Mass m/z : 324(M^+).

【0249】

4) 2-ベンジル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-ベンジル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(9)の方法に従って反応し、微黄色針状晶として標題化合物を収率 98.9 %で得た。

融点: 147.6-148.3°C.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.35(3H, d, $J=2.0$ Hz), 3.15(3H, s), 5.26(2H, d, $J=1.2$ Hz), 5.41(2H, s), 7.09(1H, dd, $J=8.8$, 8.8 Hz), 7.27-7.37(3H, m), 7.47(2H, d, $J=6.6$ Hz),

7.62(1H, d, J=7.3 Hz), 7.57-7.60(1H, m), 7.75(1H, s).

IR(KBr)cm⁻¹: 1656, 1617, 1507, 1355, 1168, 1033, 879.

Mass m/z : 402(M⁺).

【 0 2 5 0 】

5) 2-ベンジル-4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-ベンジル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとtert-ブチル 1-ピペラジニルカルボキシラートを実施例 1 (10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率91.8%で得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ:

1.46(9H, s), 2.35(3H, d, J=1.8 Hz), 2.50(4H, t, J=4.9 Hz), 3.49(4H, t, J=4.9 Hz), 3.56(2H, d, J=1.4 Hz), 5.40(2H, s), 7.26-7.36(4H, m), 7.49(2H, d, J=6.6 Hz), 7.55-7.60(1H, m), 7.63(1H, dd, J=1.8, 7.2 Hz), 7.74(1H, s).

【 0 2 5 1 】

実施例 1 2 5 : 2-ベンジル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン 2塩酸塩の製造

2-ベンジル-4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 2の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率60.9%で得た。

融点: 162.7-180.7°C(dec.).

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ:

2.31(3H, d, J=2.0 Hz), 3.09(4H, br), 3.28(4H, t, J=5.2 Hz), 3.89(2H, s), 5.36(2H, s), 7.21-7.40(6H, m), 7.70-7.76(1H, m), 7.79(1H, dd, J=1.7, 7.3 Hz), 8.16(1H, s).

IR(KBr)cm⁻¹: 1656, 1607, 1505, 1239, 1126, 700.

Mass m/z : 392(M⁺)

【0252】

実施例 126 : 2-ベンジル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-ベンジル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンと1-メチルピペラジンを実施例 1 (10) の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率81.3%で得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ:

2.33(3H, s), 2.36(3H, d, J=1.8 Hz), 2.53(4H, br), 2.61(4H, br), 3.57(2H, d, J=1.4 Hz), 5.40(2H, s), 7.08(1H, t, J=8.9 Hz), 7.26-7.36(3H, m), 7.49(2H, d, J=6.8 Hz), 7.56-7.60(1H, m), 7.64(1H, dd, J=1.8, 7.2 Hz), 7.73(1H, s).

【0253】

実施例 127 : 2-ベンジル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン 2塩酸塩の製造

2-ベンジル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率78.6%で得た。

融点: 240.0-242.5℃(dec.).

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ:

2.31(3H, d, J=1.7 Hz), 2.76(3H, s), 3.10(4H, br), 3.33(4H, br), 3.84(2H, s), 5.36(2H, s), 7.21-7.39(6H, m), 7.69-7.74(1H, m), 7.78(1H, dd, J=2.1, 7.8 Hz), 8.09(1H, s).

IR(KBr)cm⁻¹: 1653, 1607, 1504, 1454, 1240, 1127.

Mass m/z : 406(M⁺)

【0254】

実施例 128: 2-ベンジル-4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-ベンジル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとジエタノールアミンを実施例 1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率87.6%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.33(3H, s), 2.69(4H, t, $J=4.9$ Hz), 3.64(4H, t, $J=5.0$ Hz), 3.68(2H, s), 5.40(2H, s), 7.06(1H, t, $J=8.9$ Hz), 7.26-7.38(3H, m), 7.45(2H, d, $J=7.0$ Hz), 7.58-7.68(2H, m), 7.75(1H, s).

【0255】

実施例 129: 2-ベンジル-4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

2-ベンジル-4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4の方法に従って反応し、淡黄色結晶性粉末として標題化合物を収率75.9%で得た。

融点: 161.7-163.0°C.

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

2.31(2H, d, $J=2.0$ Hz), 3.34(4H, t, $J=5.2$ Hz), 3.83(4H, t, $J=5.4$ Hz), 4.47(2H, s), 5.39(2H, s), 7.23-7.40(6H, m), 7.73-7.77(1H, m), 7.82(1H, dd, $J=1.7, 7.3$ Hz), 8.47(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1602, 1503, 1239, 1088.

Mass m/z : 393($M^+ - \text{H}_2\text{O}$)

【0256】

実施例 130: 2-ベンジル-4-ジメチルアミノメチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-ベンジル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとジメチルアミンを実施例7の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率92.7%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.34(9H, s), 3.49(2H, s), 5.40(2H, s), 7.06(1H, t, $J=8.9$ Hz), 7.25-7.35(3H, m), 7.49(2H, d, $J=7.4$ Hz), 7.58-7.67(2H, m), 7.75(1H, s).

【0257】

実施例131: 2-ベンジル-4-ジメチルアミノメチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

2-ベンジル-4-ジメチルアミノメチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応し、無色鱗片状晶として標題化合物を収率72.6%で得た。

融点: 225.3-226.0°C.

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

2.31(3H, d, $J=2.0$ Hz), 2.81(6H, s), 4.28(2H, s), 5.39(2H, s), 7.21-7.41(6H, m), 7.73-7.78(1H, m), 7.83(1H, dd, $J=2.2, 7.6$ Hz), 8.52(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1652, 1610, 1506, 1240, 1126, 702.

Mass m/z : 351(M^+)

【0258】

実施例132: 4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-シンナミル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 2-シンナミル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンとシンナミルプロミドを実施例1(6)の方法に従って反応し、淡黄色針状晶として標題化合物を収率 58.7 %で得た。

融点: 95.9-96.7°C.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.35(3H, d, $J=1.7$ Hz), 3.99(3H, s), 5.04(2H, dd, $J=1.2, 6.8$ Hz), 6.45(1H, dt, $J=15.9, 6.8$ Hz), 6.75(1H, d, $J=15.9$ Hz), 7.10(1H, dd, $J=8.9, 8.9$ Hz), 7.20-7.33(3H, m), 7.39(2H, d, $J=7.1$ Hz), 7.58-7.66(2H, m), 8.23(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1724, 1661, 1603, 1501, 1292, 1234, 1123.

Mass m/z : 378(M^+).

【 0 2 5 9 】

2) 4-カルボキシ-2-シンナミル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シンナミル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 1 (7) の方法に従って反応し、淡黄色針状晶として標題化合物を収率 85.1 %で得た。

融点: 142.8-143.6°C.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.36(3H, d, $J=2.0$ Hz), 5.12(2H, dd, $J=1.2, 6.8$ Hz), 6.42(1H, dt, $J=15.9, 6.8$ Hz), 6.80(1H, d, $J=15.9$ Hz), 7.13(1H, dd, $J=8.8, 8.8$ Hz), 7.22-7.36(3H, m), 7.40-7.43(2H, m), 7.65-7.72(2H, m), 8.64(1H, s), 14.04(1H, br).

IR(KBr) cm^{-1} : 3438, 3061, 2688, 1747, 1637, 1567, 1463, 1244.

Mass m/z : 364(M^+).

【 0 2 6 0 】

3) 2-シンナミル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-2-シンナミル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 1 (8) の方法に従って反応し、微黄色針状晶として標題化合物を収率 20.1 %で得た。

融点: 139.9-140.9°C.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.34(3H, d, $J=1.5$ Hz), 3.00(1H, br), 4.73(2H, s), 5.01(2H, d, $J=6.6$ Hz), 6.44(1H, dt, $J=15.9, 6.6$ Hz), 6.72(2H, d, $J=15.9$ Hz), 7.08(1H, dd, $J=8.$

9, 8.9 Hz), 7.24(1H, t, J=7.3 Hz), 7.30(2H, dd, J=7.3, 7.3 Hz), 7.39(2H, d, J=7.3 Hz), 7.58-7.62(1H, m), 7.64(1H, d, J=7.3 Hz), 7.67(1H, s).

IR(KBr)cm⁻¹: 3393, 1655, 1648, 1602, 1505, 1451, 1238, 1077.

Mass m/z : 350(M⁺).

【0261】

4) 2-シンナミル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタン
スルホニルオキシメチル-2H-ピリダジンを3-オンの製造

2-シンナミル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシ
メチル-2H-ピリダジンを3-オンを実施例1(9)の方法に従って反応し、
無色針状晶として標題化合物を収率91.9%で得た。

融点: 78.4-80.5°C.

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ:

2.35(3H, d, J=2.0 Hz), 3.17(3H, s), 5.10(2H, dd, J=1.2, 6.8 Hz), 5.28(2H, d, J=1.2 Hz), 6.42(1H, dt, J=15.9, 6.8 Hz), 6.73(1H, d, J=15.9 Hz), 7.09(1H, dd, J=8.9, 8.9 Hz), 7.21-7.33(3H, m), 7.40(2H, d, J=8.8 Hz), 7.57-7.62(1H, m), 7.64(1H, d, J=8.8 Hz), 7.77(1H, t, J=1.3 Hz).

IR(KBr)cm⁻¹: 1663, 1612, 1508, 1355, 1241, 1167, 988, 958, 873.

Mass m/z : 428(M⁺).

【0262】

5) 4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-シン
ナミル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジンを3-
オンの製造

2-シンナミル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタン
スルホニルオキシメチル-2H-ピリダジンを3-オンとtert-ブチル 1-ピ
ペラジニカルボキシラートを実施例1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物
として標題化合物を収率86.7%で得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ:

1.47(9H, s), 2.35(3H, d, J=1.6 Hz), 2.52(4H, t, J=5.0 Hz), 3.51(4H, t, J=4.9 Hz), 3.59(2H, d, J=1.4 Hz), 5.00(2H, dd, J=1.0, 6.6 Hz), 6.45(1H, d

t, $J=15.8, 6.6$ Hz), 6.72(1H, d, $J=15.8$ Hz), 7.08(1H, dd, $J=8.9, 8.9$ Hz), 7.22(1H, t, $J=7.2$ Hz), 7.29(2H, dd, $J=7.0, 7.0$ Hz), 7.38(2H, d, $J=7.7$ Hz), 7.56-7.61(1H, m), 7.65(1H, dd, $J=1.8, 7.2$ Hz), 7.77(1H, s).

【0263】

実施例 133: 2-シンナミル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジンを 3-オン 2 塩酸塩の製造

4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-シンナミル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジンを 3-オンを実施例 2 の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率 96.0% で得た。

融点: 171.1-187.1°C (dec.).

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :

2.31(3H, d, $J=2.0$ Hz), 3.21(4H, t, $J=4.9$ Hz), 3.34(4H, t, $J=5.1$ Hz), 3.99(2H, s), 4.95(2H, dd, $J=1.3, 6.4$ Hz), 6.45(1H, dt, $J=16.1, 6.3$ Hz), 6.68(1H, d, $J=16.1$ Hz), 7.20-7.26(2H, m), 7.29-7.34(2H, m), 7.41-7.45(2H, m), 7.73-7.79(1H, m), 7.83(1H, dd, $J=1.7, 7.3$ Hz), 8.26(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1656, 1605, 1505, 1239, 962.

Mass m/z : 418(M^+)

【0264】

実施例 134: 2-シンナミル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジンを 3-オンの製造

2-シンナミル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジンを 3-オンと 1-メチルピペラジンを実施例 1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率 80.1% で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.32(3H, s), 2.35(3H, d, $J=1.8$ Hz), 2.51(4H, br), 2.62(4H, br), 3.59(2H

, d, J=1.4 Hz), 4.99(2H, dd, J=1.1, 6.6 Hz), 6.45(1H, dt, J=15.8, 6.0 Hz), 6.72(1H, d, J=15.8 Hz), 7.08(1H, dd, J=8.9, 8.9 Hz), 7.22(1H, tt, J=1.6, 7.2 Hz), 7.29(2H, dd, J=7.2, 7.2 Hz), 7.39(2H, dd, J=1.4, 7.2 Hz), 7.56-7.61(1H, m), 7.65(1H, dd, J=1.8, 7.2 Hz), 7.75(1H, t, J=1.4 Hz).

【0265】

実施例 135: 2-シンナミル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジンを 3-オン 2 塩酸塩の製造

2-シンナミル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジンを 3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率 66.3% で得た。

融点: 236.1-237.1°C.

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :

2.32(3H, d, J=2.2 Hz), 2.76(3H, s), 3.08(4H, br), 3.32(4H, br), 3.83(2H, s), 4.94(2H, dd, J=1.2, 6.4 Hz), 6.45(1H, dt, J=16.1, 6.3 Hz), 6.67(1H, d, J=15.8 Hz), 7.19-7.26(2H, m), 7.29-7.34(2H, m), 7.41-7.44(2H, m), 7.71-7.76(1H, m), 7.81(1H, dd, J=2.2, 7.6 Hz), 8.07(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1652, 1607, 1505, 1239, 1129.

Mass m/z : 432(M^+)

【0266】

実施例 136: 4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-シンナミル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジンを 3-オンの製造

2-シンナミル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジンを 3-オンとジエタノールアミンを実施例 1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率 83.7% で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.32(3H, s), 2.69(4H, t, J=4.9 Hz), 3.65(4H, d, J=4.9 Hz), 3.69(2H, s),

4.98(2H, d, J=6.6 Hz), 6.41(1H, dt, J=15.8, 6.5 Hz), 6.68(1H, d, J=15.8 Hz), 7.05(1H, dd, J=8.9, 8.9 Hz), 7.21(1H, t, J=7.2 Hz), 7.28(2H, dd, J=7.2, 7.2 Hz), 7.37(2H, d, J=7.6 Hz), 7.58-7.63(1H, m), 7.66(1H, dd, J=1.8, 7.2 Hz), 7.81(1H, s).

【0267】

実施例 137: 4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-シンナミル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-シンナミル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率63.2%で得た。

融点: 112.5-113.2°C.

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :

2.32(3H, d, J=1.9 Hz), 3.35(4H, t, J=5.1 Hz), 3.84(4H, t, J=5.1 Hz), 4.46(2H, s), 4.98(2H, dd, J=1.5, 6.1 Hz), 6.45(1H, dt, J=15.8, 6.1 Hz), 6.69(1H, d, J=16.0 Hz), 7.21-7.27(2H, m), 7.29-7.34(2H, m), 7.41-7.44(2H, m), 7.757.80(1H, m), 7.85(1H, dd, J=2.0, 7.3 Hz), 8.47(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1652, 1604, 1505, 1241, 971.

Mass m/z : 419($M^+ - \text{H}_2\text{O}$)

【0268】

実施例 138: 2-シンナミル-4-ジメチルアミノメチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シンナミル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとジメチルアミンを実施例 7 の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率90.9%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.34(3H, d, J=2.0 Hz), 2.36(6H, s), 3.51(2H, d, J=1.4 Hz), 5.00(2H, dd, J=1.3, 6.8 Hz), 6.46(1H, dt, J=15.8, 6.6 Hz), 6.72(1H, d, J=15.8 Hz), 7.

07(1H, dd, J=8.9, 8.9 Hz), 7.22(1H, tt, J=1.4, 7.2 Hz), 7.29(2H, dd, J=7.2, 7.2 Hz), 7.39(2H, dd, J=1.6, 7.0 Hz), 7.60-7.65(1H, m), 7.67(1H, dd, J=2.2, 7.2 Hz), 7.76(1H, s).

【0269】

実施例 139: 2-シンナミル-4-ジメチルアミノメチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

2-シンナミル-4-ジメチルアミノメチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率81.1%で得た。

融点: 183.6-184.5°C.

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :

2.32(3H, d, J=2.0 Hz), 2.83(6H, s), 4.29(2H, s), 4.98(2H, dd, J=1.3, 6.4 Hz), 6.46(1H, dt, J=16.1, 6.3 Hz), 6.69(1H, d, J=16.1 Hz), 7.22-7.27(2H, m), 7.29-7.35(2H, m), 7.41-7.44(2H, m), 7.76-7.81(1H, m), 7.86(1H, dd, J=2.2, 7.3 Hz), 8.50(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1652, 1607, 1505, 1240, 965.

Mass m/z : 377(M^+)

【0270】

実施例 140: 4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンと4-クロロシンナミルクロリドを実施例 1 (6) の方法に従って反応し、黄色針状晶として標題化合物を収率 71.7 %で得た。

融点: 137.8-138.8°C.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.35(3H, d, J = 1.7 Hz), 3.99(3H, s), 5.03(2H, d, J = 6.6 Hz), 6.43(1H,

dt, $J = 15.6, 6.6$ Hz), 6.70(1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.10(1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.27(2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.31(2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.58-7.63(1H, m), 7.64(1H, dd, $J = 2.1, 7.0$ Hz), 8.24(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1724, 1709, 1667, 1506, 1291, 1236, 1126, 831.

Mass m/z : 412(M^+), 414(M^+).

【0271】

2) 4-カルボキシ-2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(7)の方法に従って反応し、黄色結晶性粉末として標題化合物を収率 86.2 %で得た。

融点: 186.0-186.6°C.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.36(3H, d, $J = 2.0$ Hz), 5.11(2H, dd, $J = 1.2, 6.8$ Hz), 6.39(1H, dt, $J = 15.9, 6.8$ Hz), 6.75(1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.13(1H, dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz), 7.29(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.33(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.65-7.71(2H, m), 8.64(1H, s), 13.98(1H, br).

IR(KBr) cm^{-1} : 3471, 1738, 1631, 1566, 1490, 1467, 1403, 1242, 812, 802.

Mass m/z : 398(M^+), 400(M^+).

【0272】

3) 2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(8)の方法に従って反応し、微黄色針状晶として標題化合物を収率 17.2%で得た。

融点: 131.8-133.1°C.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.34(3H, d, $J = 2.0$ Hz), 4.73 (2H, d, $J = 1.2$ Hz), 4.99(2H, dd, $J = 1.0, 6.6$ Hz), 6.40(1H, dt, $J = 15.9, 6.6$ Hz), 6.75(1H, d, $J = 15.9$ Hz), 7.08

(1H, dd, $J = 8.9, 8.9$ Hz), 7.26(2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.31(2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.57-7.62(1H, m), 7.64(1H, dd, $J = 2.2, 7.3$ Hz), 7.69(1H, t, $J = 1.2$ Hz).

IR(KBr) cm^{-1} : 3359, 1653, 1598, 1506, 1492, 1240, 1091, 1076.

Mass m/z : 384(M^+), 386(M^+).

【0273】

4) 2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造
2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(9)の方法に従って反応し、無色針状晶として標題化合物を収率 94.9 %で得た。

融点: 117.8-119.5°C.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.35(3H, d, $J = 2.0$ Hz), 3.17(3H, s), 4.99(2H, dd, $J = 1.2, 6.6$ Hz), 5.28(2H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.38(1H, dt, $J = 15.9, 6.6$ Hz), 6.75(1H, d, $J = 15.9$ Hz), 7.10(1H, dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz), 7.27(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.32(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.57-7.65(2H, m), 7.78(1H, t, $J = 1.3$ Hz).

IR(KBr) cm^{-1} : 1663, 1619, 1506, 1492, 1346, 1240, 1172, 960, 830.

Mass m/z : 462(M^+), 464(M^+).

【0274】

5) 4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとtert-ブチル 1-ピペラジニルカルボキシラートを実施例1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率87.9%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

1.47(9H, s), 2.35(3H, d, $J=1.6$ Hz), 2.52(4H, t, $J=4.9$ Hz), 3.50(4H, t, J

=5.0 Hz), 3.59(2H, d, J=1.2 Hz), 4.99(2H, dd, J=1.0, 6.6 Hz), 6.42(1H, d t, J=15.8, 6.6 Hz), 6.67(1H, d, J=16.0 Hz), 7.09(1H, dd, J=8.9, 8.9 Hz), 7.25(2H, d, J=8.8 Hz), 7.31(2H, d, J=8.6 Hz), 7.55-7.61(1H, m), 7.64(1H, dd, J=2.0, 7.2 Hz), 7.77(1H, s).

【0275】

実施例 141: 2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジンを 3-オン 2 塩酸塩の製造

4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジンを 3-オンを実施例 2 の方法に従って反応し、淡褐色結晶性粉末として標題化合物を収率 84.7% で得た。

融点: 186.7-197.0°C(dec.).

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :

2.31(3H, d, J=2.0 Hz), 3.15(4H, br), 3.31(4H, t, J=5.2 Hz), 3.94(2H, s), 4.95(2H, dd, J=1.3, 6.3 Hz), 6.47(1H, dt, J=15.9, 6.1 Hz), 6.66(1H, d, J=15.9 Hz), 7.22(1H, dd, J=9.0, 9.0 Hz), 7.34(2H, d, J=8.6 Hz), 7.45(2H, d, J=8.6 Hz), 7.73-7.78(1H, m), 7.82(1H, , dd, J=1.9, 7.6 Hz), 8.21(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1656, 1606, 1240, 1090, 964.

Mass m/z : 452(M^+), 454(M^+).

【0276】

実施例 142: 2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジンを 3-オンの製造

2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジンを 3-オンと 1-メチルピペラジンを実施例 1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率 71.8% で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.32(3H, s), 2.35(3H, s), 2.51(4H, br), 2.62(4H, br), 3.59(2H, s), 4.99(2H, d, $J=6.6$ Hz), 6.42(1H, dt, $J=15.8$, 6.4 Hz), 6.66(1H, d, $J=15.9$ Hz), 7.09(1H, dd, $J=8.9$, 8.9 Hz), 7.24(2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.30(2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.56-7.62(1H, m), 7.65(1H, dd, $J=1.8$, 7.2 Hz), 7.76(1H, s).

【0277】

実施例 143: 2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジンを3-オン 2塩酸塩の製造

2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジンを3-オンを実施例4の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率80.4%で得た。

融点: 229.7-243.3°C(dec.).

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

2.31(3H, d, $J=1.8$ Hz), 2.76(3H, s), 3.09(4H, br), 3.33(4H, br), 3.83(2H, s), 4.94(2H, dd, $J=1.2$, 6.0 Hz), 6.42(1H, dt, $J=16.0$, 6.2 Hz), 6.65(1H, d, $J=16.0$ Hz), 7.22(1H, dd, $J=9.1$, 9.1 Hz), 7.34(2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.45(2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.71-7.76(1H, m), 7.80(1H, dd, $J=2.2$, 7.0 Hz), 8.08(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1652, 1608, 1492, 1239, 1130.

Mass m/z : 466(M^+), 468(M^+).

【0278】

実施例 144: 4-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジンを3-オンの製造

2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジンを3-オンとジエタノールアミンを実施例1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化

合物を収率76.6%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.33(3H, s), 2.70(4H, t, $J=4.5$ Hz), 3.66(4H, t, $J=4.9$ Hz), 3.70(2H, s), 4.98(2H, d, $J=6.6$ Hz), 6.36(1H, dt, $J=15.8, 6.5$ Hz), 6.63(1H, d, $J=15.8$ Hz), 7.06(1H, dd, $J=8.6, 8.6$ Hz), 7.24(2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.30(2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.58-7.63(1H, m), 7.65(1H, dd, $J=1.8, 7.2$ Hz), 7.78(1H, s).

【0279】

実施例145: 4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2 H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2 H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率76.1%で得た。

融点: 151.9-153.4°C.

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

2.32(3H, d, $J=1.7$ Hz), 3.35(4H, t, $J=5.1$ Hz), 3.83(4H, t, $J=5.4$ Hz), 4.46(2H, s), 4.97(2H, dd, $J=1.2, 6.1$ Hz), 6.48(1H, dt, $J=15.9, 6.2$ Hz), 6.67(1H, d, $J=15.9$ Hz), 7.24(1H, dd, $J=9.1, 9.1$ Hz), 7.35(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.45(2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.75-7.80(1H, m), 7.85(1H, dd, $J=1.7, 7.9$ Hz), 8.48(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1652, 1604, 1492, 1240, 1090, 968.

Mass m/z : 440(M^+), 442(M^+).

【0280】

実施例146: 2-(4-クロロシンナミル)-4-ジメチルアミノメチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2 H-ピリダジン-3-オンの製造
2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンシルホニルオキシメチル-2 H-ピリダジン-3-オンを実施例7の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率84.6%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.33(3H, d, $J=1.6$ Hz), 2.36(6H, s), 3.52(2H, d, $J=1.2$ Hz), 4.99(2H, dd, $J=1.0, 6.6$ Hz), 6.43(1H, dt, $J=15.8, 6.6$ Hz), 6.66(1H, d, $J=15.8$ Hz), 7.07(1H, dd, $J=8.9, 8.9$ Hz), 7.24(2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.30(2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.60-7.68(2H, m), 7.77(1H, s).

【0281】

実施例 147: 2-(4-クロロシンナミル)-4-ジメチルアミノメチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

2-(4-クロロシンナミル)-4-ジメチルアミノメチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 と同様の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率34.4%で得た。

融点: 201.3-201.9°C.

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

2.32(3H, d, $J=1.7$ Hz), 2.83(6H, s), 4.28(2H, s), 4.98(2H, dd, $J=1.3, 6.1$ Hz), 6.48(1H, dt, $J=16.1, 6.1$ Hz), 6.67(1H, d, $J=16.1$ Hz), 7.24(1H, dd, $J=9.3, 9.3$ Hz), 7.35(2H, d, $J=8.6$ Hz) 7.45(2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.75-7.80(1H, m), 7.85(1H, dd, $J=2.3, 7.6$ Hz), 8.47(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1652, 1608, 1491, 1239, 968.

Mass m/z : 411(M^+), 413(M^+).

【0282】

実施例 148: 2-シクロプロピルメチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 4-カルボキシー-2-シクロプロピルメチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-4-メトキシカルボニル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンを、実施例 1 (7) の方法に従って反応し、黄色結晶性粉末として標題化合物を収率98.2 %で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.50-0.66(4H, m), 1.40-1.53(1H, m), 2.54(3H, s), 4.24(2H, d, $J=7.4$ Hz),
7.34(2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.78(2H, d, $J=8.6$ Hz), 8.66(1H, s), 14.22(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 3430, 1752, 1631, 1472, 1452, 1403, 1093, 825.

Mass m/z : 316(M^+).

【0283】

2) 2-シクロプロピルメチル-4-ヒドロキシメチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-2-シクロプロピルメチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンを、実施例1(8)の方法に従って反応し、淡黄色結晶性粉末として標題化合物を収率22.6%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.45-0.60(4H, m), 1.37-1.46(1H, m), 2.53(3H, s), 3.09(1H, t, $J=6.1$ Hz),
4.11(2H, d, $J=7.2$ Hz), 4.72(2H, d, $J=6.0$ Hz), 7.32(2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.67(1H, s), 7.74(2H, d, $J=8.6$ Hz).

IR(KBr) cm^{-1} : 3393, 1657, 1602, 1514, 1095, 822.

Mass m/z : 302(M^+).

【0284】

3) 2-シクロプロピルメチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-4-ヒドロキシメチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例1(9)の方法に従って反応し、淡黄色微細針状晶として標題化合物を収率78.6%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.45-1.61(4H, m), 1.37-1.47(1H, m), 2.53(3H, s), 3.17(3H, s), 4.11(2H, d, $J=7.2$ Hz), 5.28(2H, s), 7.33(2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.74(2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.79(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 3446, 1652, 1607, 1359, 1178, 1024, 829.

Mass m/z : 380(M^+).

【0285】

4) 2-シクロプロピルメチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンと1-メチルピペラジンを原料とし、実施例1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率85.7%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.44-0.58(4H, m), 1.36-1.48(1H, m), 2.33(3H, s), 2.53(3H, s), 2.47-2.66(8H, m), 3.59(2H, s), 4.10(2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.33(2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.75(2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.78(1H, s).

【0286】

実施例149: 2-シクロプロピルメチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オン 2塩酸塩の製造

2-シクロプロピルメチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例4の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率69.1%で得た。

融点: 234.6-239.2°C.

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

0.40-0.45(2H, m), 0.50-0.56(2H, m), 1.30-1.40(1H, m), 2.53(3H, s), 2.77(3H, s), 2.97(4H, br), 3.28(4H, br), 3.72(2H, s), 4.05(2H, d, $J=7.1$ Hz), 7.39(2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.82(2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.96(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 3438, 1651, 1606, 1402, 1095.

Mass m/z : 384(M^+).

【0287】

実施例150: 4-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-シクロプロピルメチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジ

ン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンとジエタノールアミンを原料とし、実施例1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率78.9%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.44-0.59(4H, m), 1.36-1.45(1H, m), 2.53(3H, s), 2.73(4H, br), 3.67(4H, t, $J=4.9$ Hz), 3.73(2H, s), 4.13(2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.32(2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.70(1H, s), 7.74(2H, d, $J=8.3$ Hz).

【0288】

実施例151: 4-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-シクロプロピルメチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-シクロプロピルメチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例4の方法に従って反応し、微黄色固体として標題化合物を収率75.1%で得た。

融点: 169.2-171.7°C.

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

0.42-0.46(2H, m), 0.52-0.57(2H, m), 1.30-1.40(1H, m), 2.53(3H, s), 3.31(4H, br), 3.81(4H, t, $J=5.3$ Hz), 4.42(2H, s), 7.41(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.85(2H, d, $J=9.0$ Hz), 8.37(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 3242, 1652, 1604, 1420, 1094, 1059, 823.

Mass m/z : 358($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}$).

【0289】

実施例152: 2-シクロプロピルメチル-4-ジメチルアミノメチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例7

の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率98.6 %で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.44-0.58(4H, m), 1.36-1.48(1H, m), 2.35(6H, s), 3.51(2H, s), 4.51(2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.31(2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.77(2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.78(1H, s).

【0290】

実施例 153 : 2-シクロプロピルメチル-4-ジメチルアミノメチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

2-シクロプロピルメチル-4-ジメチルアミノメチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例4の方法に従って反応し、淡黄色結晶性粉末として標題化合物を収率75.5 %で得た。

融点: 230.2-232.3℃.

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

0.42-0.46(2H, m), 0.52-0.58(2H, m), 1.31-1.40(1H, m), 2.53(3H, s), 2.82(6H, s), 4.09(2H, d, $J=7.1$ Hz), 4.25(2H, s), 7.41(2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.84(2H, d, $J=8.5$ Hz), 8.34(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 3435, 1646, 1604, 1402, 1093, 829.

Mass m/z : 329(M^+).

【0291】

実施例 154 : 4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-イソブチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 4-カルボキシ-2-イソブチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-メトキシカルボニル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オン8.00 g (29.0ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (80 mL) 溶液に炭酸カリウム8.02 g (58.0ミリモル) とイソブチルブロミド4.76 g (34.8ミリモル) を加え80℃で2時間攪拌した。反応液は室温に戻し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。この抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた

残渣を原料とし、実施例 1 (7) の方法に従って反応し、黄色固体として標題化合物を収率 65.1 % (2 工程) で得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :

1.01 (6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.33-2.46 (1H, m), 2.54 (3H, s), 4.21 (2H, d, $J=7.4$ Hz), 7.34 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.80 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.68 (1H, s), 12.72 (1H, s).

Mass m/z : 318 (M^+).

【0292】

2) 4-ヒドロキシメチル-2-イソブチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-2-イソブチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 1 (8) の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率 35.3 % で得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :

0.98 (6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.27-2.39 (1H, m), 2.53 (3H, s), 4.08 (2H, d, $J=7.4$ Hz), 4.71 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 7.26 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.66 (1H, s), 7.73 (2H, d, $J=8.6$ Hz).

【0293】

3) 2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-ヒドロキシメチル-2-イソブチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 1 (9) の方法に従って反応し、淡黄色結晶性粉末として標題化合物を収率 73.2 % で得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :

0.99 (6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.28-2.40 (1H, m), 2.53 (3H, s), 3.17 (3H, s), 4.08 (2H, d, $J=7.4$ Hz), 5.27 (2H, d, $J=1.2$ Hz), 7.32 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.73 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.75 (1H, d, $J=1.4$ Hz).

Mass m/z : 382 (M^+).

【0294】

4) 4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-イソブチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンとtert-ブチル 1-ピペラジニルカルボキシラートを原料とし、実施例1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率88.0%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.98(6H, d, $J=6.6$ Hz), 1.47(9H, s), 2.28-2.40(1H, m), 2.50-2.55(4H, m), 2.53(3H, s), 3.50(4H, t, $J=4.8$ Hz), 3.58(2H, s), 4.07(2H, d, $J=7.4$ Hz), 7.32(2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.73(2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.78(1H, s).

【0295】

実施例155: 2-イソブチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン 2塩酸塩の製造

4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-イソブチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例2の方法に従って反応し、黄色結晶性粉末として標題化合物を収率70.5%で得た。

融点: 248.5-253.7°C(dec.).

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

0.95(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.21-2.33(1H, m), 2.52(3H, s), 3.10(4H, t, $J=4.8$ Hz), 3.30(4H, t, $J=5.2$ Hz), 3.90(2H, s), 4.01(2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.39(2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.83(2H, d, $J=8.3$ Hz), 8.15(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 2961, 2442, 1640, 1596, 1511, 1433, 1406, 1089, 912.

Mass m/z : 372(M^+).

【0296】

実施例156: 2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-[4-(メチルチ

オ) フェニル] - 2H-ピリダジン-3-オンと 1-メチルピペラジンを原料とし、実施例 1 (10) の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率 68.3 % で得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :

0.98 (6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.29-2.39 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.51 (4H, br), 2.53 (3H, s), 2.62 (4H, br), 3.58 (2H, d, $J=1.4$ Hz), 4.07 (2H, d, $J=7.4$ Hz), 7.33 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.74 (2H, d, $J=6.8$ Hz), 7.76 (1H, s).

【0297】

実施例 157 : 2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オン 2塩酸塩の製造

2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 4 の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率 86.4 % で得た。

融点: 242.6-243.7°C.

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

0.94 (6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.21-2.33 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.76 (3H, s), 3.09 (4H, br), 3.33 (4H, br), 3.83 (2H, s), 4.01 (2H, d, $J=7.1$ Hz), 7.39 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.82 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 8.07 (1H, s).

IR (KBr) cm^{-1} : 3432, 2957, 2437, 1652, 1607, 1090, 953.

Mass m/z : 386 (M^+).

【0298】

実施例 158 : 4-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-イソブチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンとジエタノールアミンを原料とし、実施例 1 (10) の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率

71.2 %で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.96(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.27-2.39(1H, m), 2.51(3H, s), 2.71(4H, t, $J=5.1$ Hz), 3.66(4H, t, $J=5.1$ Hz), 3.70(2H, s), 4.08(2H, d, $J=7.2$ Hz), 7.30(2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.71-7.76(3H, m).

【0299】

実施例 159: 4-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-イソブチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オン シュウ酸塩の製造

4-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-イソブチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オン 69.7 mg (0.18ミリモル) のメタノール (1 mL) 溶液に、室温でシュウ酸 2水和物 22.4 mg (0.18ミリモル) を加えた。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をクロロホルム-エーテルから再結晶を行い、白色固体として標題化合物 59.5 mg (69.4 %) を得た。

融点: 116.4-118.1°C.

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

0.94(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.20-2.33(1H, m), 2.52(3H, s), 2.91(4H, t, $J=5.8$ Hz), 3.61(4H, t, $J=5.6$ Hz), 3.94(2H, s), 4.01(2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.39(2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.81(2H, d, $J=8.6$ Hz), 8.14(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 3344, 2927, 1659, 1611, 1402, 1049, 721.

Mass m/z : 360($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}$).

【0300】

実施例 160: 4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 7の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率73.9 %で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.98(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.29-2.41(1H, m), 2.36(6H, s), 2.52(3H, s), 3.52(2H, d, $J=1.2$ Hz), 4.07(2H, d, $J=7.4$ Hz), 7.31(2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.77(2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.79(1H, s).

【0301】

実施例 161: 4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 4 の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率 82.3 % で得た。

融点: 216.8-218.4°C.

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :

0.96(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.23-2.36(1H, m), 2.53(3H, s), 2.82(6H, s), 4.05(2H, d, $J=7.1$ Hz), 4.27(2H, s), 7.41(2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.84(2H, d, $J=8.3$ Hz), 8.42(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 3485, 1740, 1684, 1253, 856, 577.

Mass m/z : 331(M^+).

【0302】

実施例 162: 2-イソブチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-4-プロパルギルアミノメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンとプロパルギルアミンを原料とし、実施例 1 (10) の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率 52.2 % で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.98(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.26(1H, t, $J=2.3$ Hz), 2.29-2.40(1H, m), 2.52(3H, s), 3.51(2H, d, $J=2.4$ Hz), 3.90(2H, s), 4.07(2H, d, $J=7.4$ Hz), 7.31(2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.70(1H, s), 7.73(2H, d, $J=8.4$ Hz).

【0303】

実施例 163: 2-イソブチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-4-ブ

ロパルギルアミノメチルー 2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造:

2-イソブチルー 6-[4-(メチルチオ)フェニル]-4-プロパルギルアミノメチルー 2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 4 の方法に従って反応し、白色固体として標題化合物を収率 73.6 % で得た。

融点: 197.5-198.4°C.

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :

0.96(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.23-2.36(1H, m), 2.53(3H, s), 3.48(1H, t, $J=2.4$ Hz), 3.95(2H, d, $J=2.4$ Hz), 4.03(2H, d, $J=7.1$ Hz), 4.17(2H, s), 7.41(2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.82(2H, d, $J=8.6$ Hz), 8.28(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 3447, 3207, 2958, 2122, 1651, 1607, 1441, 1093.

Mass m/z : 341(M^+).

【 0 3 0 4 】

実施例 164: 2-シクロプロピルメチルー 4-(4-メチルー 1-ピペラジニル)メチルー 6-[4-(メチルスルフィニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 2-シクロプロピルメチルー 4-メタンスルホニルオキシメチルー 6-[4-(メチルスルフィニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチルー 4-メタンスルホニルオキシメチルー 6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オン 300 mg (0.79 ミリモル) の塩化メチレン (10 mL) 溶液に、-20°C で 3-クロロ過安息香酸 204 mg (1.12 ミリモル) の塩化メチレン (2 mL) 溶液を滴下後、同温度で 30 分間攪拌した。反応液に 10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。この抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をクロロホルム-ヘキサンから再結晶し無色結晶性粉末として標題化合物 139 mg (44.5 %) を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.48-0.63(4H, m), 1.37-1.46(1H, m), 2.77(3H, s), 3.18(3H, s), 4.14(2H, d, $J=7.3$ Hz), 5.30(2H, d, $J=1.4$ Hz), 7.76(2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.84(1H, t, J

=1.4 Hz), 7.98(2H, d, J=8.8 Hz).

Mass m/z: 396(M⁺).

【0305】

2) 2-シクロプロピルメチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-6-[4-(メチルスルフィニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-[4-(メチルスルフィニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンと1-メチルピペラジンを原料とし、実施例1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率60.6%で得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ:

0.46-0.60(4H, m), 1.37-1.49(1H, m), 2.34(3H, s), 2.54(4H, br), 2.64(4H, br), 2.78(3H, s), 3.61(2H, s), 4.13(2H, d, J=7.2 Hz), 7.75(2H, d, J=8.2 Hz), 7.84(1H, s), 7.99(2H, d, J=8.2 Hz).

【0306】

実施例165: 2-シクロプロピルメチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-6-[4-(メチルスルフィニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オン 2塩酸塩の製造

2-シクロプロピルメチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-6-[4-(メチルスルフィニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例4の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率64.3%で得た。

融点: 80°C(dec.).

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ:

0.41-0.57(4H, m), 1.30-1.41(1H, m), 2.76(3H, s), 2.77(3H, s), 3.01(4H, br), 3.31(4H, br), 3.77(2H, s), 4.08(2H, d, J=6.8 Hz), 7.80(2H, d, J=8.3 Hz), 8.05-8.09(3H, m).

IR(KBr)cm⁻¹: 3430, 3005, 1652, 1607, 1458, 1401, 1010, 838.

Mass m/z: 400(M⁺).

【0307】

実施例 166: 2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-6-[4-(メチルスルフィニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-[4-(メチルスルフィニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 166 (1)の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率54.3 %で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

1.00(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.29-2.41(1H, m), 2.77(3H, s), 3.18(3H, s), 4.11(2H, d, $J=7.3$ Hz), 5.29(2H, d, $J=1.5$ Hz), 7.76(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.83(1H, t, $J=1.2$ Hz), 7.98(2H, d, $J=8.6$ Hz).

Mass m/z : 398(M^+).

【0308】

2) 2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-6-[4-(メチルスルフィニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-[4-(メチルスルフィニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンと1-メチルピペラジンを原料とし、実施例 1 (10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率61.8 %で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.99(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.30-2.41(1H, m), 2.34(3H, s), 2.54(4H, br), 2.64(4H, br), 2.77(3H, s), 3.60(2H, s), 4.10(2H, d, $J=7.4$ Hz), 7.75(2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.82(1H, s), 7.99(2H, d, $J=8.2$ Hz).

【0309】

実施例 167: 2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-6-[4-(メチルスルフィニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オン

2 塩酸塩の製造

2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-6-[4-(メチルスルフィニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例4の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率76.1%で得た。

融点: 224.5-229.1°C(dec.).

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :

0.96(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.22-2.35(1H, m), 2.76(3H, s), 2.77(3H, s), 3.14(4H, br), 3.35(4H, br), 3.87(2H, s), 4.04(2H, d, $J=7.1$ Hz), 7.80(2H, d, $J=8.3$ Hz), 8.07(2H, d, $J=8.3$ Hz), 8.18(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 3426, 2960, 1656, 1608, 1459, 1400, 1044, 1011.

Mass m/z : 402(M^+).

【0310】

実施例168: 4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-6-[4-(メチルスルフィニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-[4-(メチルスルフィニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例7の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率46.2%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.99(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.30-2.43(1H, m), 2.38(6H, s), 2.76(3H, s), 3.54(2H, s), 4.10(2H, d, $J=7.4$ Hz), 7.74(2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.87(1H, s), 8.02(2H, d, $J=8.2$ Hz).

【0311】

実施例169: 4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-6-[4-(メチルスルフィニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-6-[4-(メチルスルフィニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例4の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率77.4%で得た。

融点: 204.2-206.0°C.

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :

0.97(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.24-2.36(1H, m), 2.78(3H, s), 2.83(6H, s), 4.07(2H, d, $J=7.1$ Hz), 4.28(2H, s), 7.82(2H, d, $J=8.3$ Hz), 8.09(2H, d, $J=8.3$ Hz), 8.49(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 3438, 2961, 1652, 1607, 1467, 1400, 1047.

Mass m/z : 347(M^+).

【0312】

実施例 170: 2-シクロプロピルメチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 2-シクロプロピルメチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オン 226 mg (0.59ミリモル) の塩化メチレン (10 mL) 溶液に、 -20°C で 3-クロロ過安息香酸 410 mg (2.38ミリモル) の塩化メチレン (2 mL) 溶液を滴下後、同温度で 30 分間攪拌した。反応液に 10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。この抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残査をクロロホルム-ヘキサンから再結晶し無色結晶性粉末として標題化合物 209 mg (85.3 %) を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.46-0.63(4H, m), 1.37-1.46(1H, m), 3.10(3H, s), 3.18(3H, s), 4.20(2H, d, $J=7.3$ Hz), 5.31(2H, d, $J=1.2$ Hz), 7.86(1H, t, $J=1.2$ Hz), 8.02(2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.06(2H, d, $J=9.0$ Hz).

Mass m/z : 412(M^+).

【0313】

2) 2-シクロプロピルメチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの

製造

2-シクロプロピルメチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンと1-メチルピペラジンを原料とし、実施例1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率80.9%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.46-0.61(4H, m), 1.38-1.48(1H, m), 2.34(3H, s), 2.54(4H, br), 2.64(4H, br), 3.10(3H, s), 3.61(2H, d, $J=1.2$ Hz), 4.13(2H, d, $J=7.1$ Hz), 7.85(1H, t, $J=1.2$ Hz), 8.03(2H, d, $J=9.0$ Hz), 8.05(2H, d, $J=9.0$ Hz).

【0314】

実施例171: 2-シクロプロピルメチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オン 2塩酸塩の製造

2-シクロプロピルメチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例4の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率76.8%で得た。

融点: 209.0-211.4°C.

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

0.41-0.46(2H, m), 0.52-0.57(2H, m), 1.31-1.41(1H, m), 2.77(3H, s), 3.04(4H, br), 3.21(3H, s), 3.31(4H, br), 3.80(2H, s), 4.09(2H, d, $J=7.1$ Hz), 8.04(2H, d, $J=8.3$ Hz), 8.12(1H, s), 8.14(2H, d, $J=8.3$ Hz).

IR(KBr) cm^{-1} : 3434, 3012, 1652, 1596, 1458, 1402, 1302, 1150.

Mass m/z : 416(M^+).

【0315】

実施例172: 2-シクロプロピルメチル-4-ジメチルアミノメチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンとジエタノール

アミンを原料とし、実施例 1 (10) の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率65.6 %で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.45-0.62(4H, m), 1.39-1.49(1H, m), 2.38(6H, s), 3.09(3H, s), 3.55(2H, s), 4.14(2H, d, $J=7.2$ Hz), 7.89(1H, s), 8.02(2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.06(2H, d, $J=8.6$ Hz).

【0316】

実施例 173 : 2-シクロプロピルメチル-4-ジメチルアミノメチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

2-シクロプロピルメチル-4-ジメチルアミノメチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 4 の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率63.4 %で得た。

融点: 239.5-240.7°C.

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

0.43-0.59(4H, m), 1.33-1.43(1H, m), 2.83(6H, s), 3.23(3H, s), 4.13(2H, d, $J=7.1$ Hz), 4.29(2H, s), 8.06(2H, d, $J=7.8$ Hz), 8.17(2H, d, $J=8.3$ Hz), 8.57(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 3447, 2674, 1646, 1608, 1596, 1306, 1150, 777.

Mass m/z : 361(M^+).

【0317】

実施例 174 : 4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-イソブチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 170 (1) の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率97.8 %で得た

。

 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.99(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.29-2.41(1H, m), 3.10(3H, s), 3.18(3H, s), 4.12(2H, d, $J=7.3$ Hz), 5.29(2H, d, $J=1.2$ Hz), 7.85(1H, t, $J=1.4$ Hz), 8.02(2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.05(2H, d, $J=8.8$ Hz).

Mass m/z : 414(M^+).

【0318】

2) 4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-イソブチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンサルホニルオキシメチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンとtert-ブチル 1-ピペラジニルカルボキシラートを原料とし、実施例1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率75.9%で得た。

 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.99(6H, d, $J=6.6$ Hz), 1.47(9H, s), 2.29-2.41(1H, m), 2.54(4H, br), 3.09(3H, s), 3.51(4H, br), 3.60(2H, s), 4.11(2H, d, $J=7.2$ Hz), 7.86(1H, s), 8.02(2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.05(2H, d, $J=8.8$ Hz).

【0319】

実施例175: 2-イソブチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン 2塩酸塩の製造

4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-イソブチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例2の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率88.2%で得た。

融点: 222.4-224.2°C.

 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

0.96(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.22-2.35(1H, m), 3.06(4H, br), 3.21(3H, s), 3.28

(4H, t, J=5.2 Hz), 3.87(2H, s), 4.05(2H, d, J=7.1 Hz), 8.04(2H, d, J=8.6 Hz), 8.14(2H, d, J=8.3 Hz), 8.22(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 3421, 2957, 1656, 1611, 1597, 1305, 1149, 961.

Mass m/z : 404 (M^+).

【0320】

実施例 176: 2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンと1-メチルピペラジンを原料とし、実施例1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率88.5%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.99(6H, d, J=6.8 Hz), 2.28-2.40(1H, m), 2.37(3H, s), 2.53(4H, br), 2.63(4H, br), 3.10(3H, s), 3.60(2H, s), 4.10(2H, d, J=7.3 Hz), 7.84(1H, s), 8.02(2H, d, J=9.0 Hz), 8.05(2H, d, J=8.8 Hz).

【0321】

実施例 177: 2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オン
2塩酸塩の製造

2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例4の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率62.0%で得た。

融点: 224.5-228.0°C.

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

0.95(6H, d, J=6.8 Hz), 2.23-2.35(1H, m), 2.76(3H, s), 3.08(4H, br), 3.21(3H, s), 3.32(4H, br), 3.83(2H, s), 4.05(2H, d, J=7.1 Hz), 8.04(2H, d, J=8.3 Hz), 8.13(2H, d, J=8.5 Hz), 8.15(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 3447, 2958, 1652, 1610, 1596, 1319, 1152, 955.

Mass m/z : 418(M^+).

【0322】

実施例 178: 4-N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノメチル-2-イソブチル-6-[4-(メチルスルホニル) フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-[4-(メチルスルホニル) フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンとジエタノールアミンを原料とし、実施例 1 (10) の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率51.1 %で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.98(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.28-2.40(1H, m), 2.73(4H, t, $J=4.8$ Hz), 3.08(3H, s), 3.68(4H, t, $J=4.9$ Hz), 3.73(2H, s), 4.11(2H, d, $J=7.4$ Hz), 7.93(1H, s), 8.00(2H, d, $J=8.6$ Hz), 8.05(2H, d, $J=8.8$ Hz).

Mass m/z : 392($M^+ - \text{CH}_2\text{OH}$).

【0323】

実施例 179: 4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-6-[4-(メチルスルホニル) フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-[4-(メチルスルホニル) フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 7 の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率82.1 %で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.99(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.30-2.41(1H, m), 2.37(6H, s), 3.09(3H, s), 3.52(2H, s), 4.11(2H, d, $J=7.2$ Hz), 7.86(1H, s), 8.02(2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.05(2H, d, $J=8.8$ Hz).

【0324】

実施例 180: 4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-6-[4-(メチルスルホニル) フェニル]-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-6-[4-(メチルスルホニル

フェニル] - 2 H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 4 の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率 58.6 % で得た。

融点: 221.4-223.3°C.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ :

0.97(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.25-2.36(1H, m), 2.82(6H, s), 3.22(3H, s), 4.08(2H, d, $J=7.3$ Hz), 4.28(2H, s), 8.06(2H, d, $J=8.3$ Hz), 8.15(2H, d, $J=8.5$ Hz), 8.55(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 3447, 2963, 1653, 1609, 1597, 1307, 1152, 777.

Mass m/z : 363(M^+).

【0325】

実施例 181: 2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-ピロリジノメチル-2 H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンシルホニルオキシメチル-2 H-ピリダジン-3-オンとピロリジンより実施例 1 (10) の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率 75.9% で得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :

0.44-0.61(4H, m), 1.42(1H, m), 1.85-2.00(4H, m), 2.70-3.00(4H, m), 3.83(2H, brs), 3.94(3H, s), 4.10(2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.03(1H, dd, $J=8.5$, 8.5 Hz), 7.60(1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.65(1H, dd, $J=8.5$, 2.0 Hz), 8.00(1H, brs).

IR(Neat) cm^{-1} : 1652, 1608, 1523, 1438, 1286, 758.

Mass m/z : 357(M^+).

【0326】

実施例 182: 2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2 H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メトキシカルボニル-2 H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メトキシカルボニル-2 H-ピリダジン-3-オンとシクロペンチルメチルブロミド[J.Org.Chem., 36 3103 (1971)]を実施例 1 (6) の方法に従って反応し黄色針状晶として標題化合物を収率72.0 %で得た。

融点 : 56-66°C

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

1.30-1.45(2H, m), 1.53-1.65(2H, m), 1.65-1.80(4H, m), 2.57(1H, m), 3.95(3H, s), 3.98(3H, s), 4.24(2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.03(1H, dd, $J=8.5$, 8.5 Hz), 7.50(1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.61(1H, d, $J=10.2$ Hz), 8.19(1H, s).

【0327】

2) 4-カルボキシ-2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2 H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メトキシカルボニル-2 H-ピリダジン-3-オンを実施例 1 (7) の方法に従って反応し、黄色粉末として標題化合物を収率71.1%で得た。

融点 : 159-161°C

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

1.33-1.45(2H, m), 1.58-1.65(2H, m), 1.68-1.82(4H, m), 2.57(1H, m), 3.97(3H, s), 4.32(2H, d, $J=7.6$ Hz), 7.06(1H, dd, $J=8.5$, 8.5 Hz), 7.56(1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.68(1H, dd, $J=12.2$, 2.0 Hz), 8.61(1H, s).

【0328】

3) 2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2 H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2 H-ピリダジン-3-オンを実施例 1 (8) の方法に従って反応し、黄色粉末として標題化合物を収率47.3%で得た。

融点 : 130-133°C

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ::

1.30-1.42(2H, m), 1.50-1.62(2H, m), 1.62-1.80(4H, m), 2.54(1H, m), 3.95(3H, s), 4.19(2H, d, J= 7.6 Hz), 4.71(2H, s), 7.02(1H, dd, J= 8.5, 8.5 Hz), 7.51(1H, d, J=8.5 Hz), 7.62(1H, dd, J=12.8, 1.5 Hz), 7.63(1H, s).

【0329】

4) 2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジンを3-オンの製造

2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジンを3-オンを実施例1(9)の方法に従って反応し、黄色粉末として標題化合物を収率75.3%で得た。

融点: 108-116°C

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

1.25-1.32(2H, m), 1.32-1.45(2H, m), 1.65-1.77(4H, m), 2.54(1H, m), 3.17(3H, s), 3.95(3H, s), 4.19(2H, d, J= 7.6 Hz), 5.27(2H, s), 7.03(1H, dd, J= 8.5, 8.5 Hz), 7.50(1H, d, J= 8.5 Hz), 7.62(1H, dd, J=12.2, 2.2 Hz), 7.74(1H, s).

【0330】

5) 2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジンを3-オンの製造

2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジンを3-オンと1-メチルピペラジンより実施例1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率61.4%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

1.32-1.42(2H, m), 1.50-1.60(2H, m), 1.65-1.80(4H, m), 2.38, 2.40(各s, 併せて3H), 2.54(1H, m), 2.60-2.75(8H, m), 3.59(2H, s), 3.95(3H, s), 4.18(2H, d, J= 7.6 Hz), 7.04(1H, dd, J= 8.5, 8.5 Hz), 7.54(1H, d, J= 8.5 Hz), 7.61(1H, dd, J=8.5, 2.2 Hz), 7.72(1H, s).

IR(Neat) cm^{-1} : 1652, 1608, 1523, 1439, 1286, 760.

Mass m/z : 414(M^+).

【0331】

実施例 183: 2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン 2塩酸塩の製造

2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し淡褐色結晶性粉末として標題化合物を収率59.6%で得た。

融点: 234-236°C(dec.)

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :

1.28-1.40(2H, m), 1.48-1.56(2H, m), 1.60-1.73(4H, m), 2.46(1H, m), 2.82(3H, s), 3.50-3.75(10H, m), 3.91(3H, s), 4.10(2H, d, $J=7.6$ Hz), 7.31(1H, dd, $J=8.8, 8.8$ Hz), 7.68-7.76(2H, m), 8.25(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1652, 1606, 1523, 1439, 1292, 764.

【0332】

実施例 184: 4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとジエタノールアミンより実施例 1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率54.9%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

1.30-1.45(2H, m), 1.50-1.62(2H, m), 1.62-1.80(4H, m), 2.53(1H, m), 2.75-2.90(4H, m), 3.70-3.75(4H, m), 3.80-3.85(2H, m), 3.94(3H, s), 4.20(2H, d, $J=7.6$ Hz), 7.02(1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.56(1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.63(1H, dd, $J=8.5, 2.0$ Hz), 7.65(1H, m).

IR(Neat) cm^{-1} : 1648, 1598, 1523, 1439, 1267, 728.

Mass m/z : 383($M^+ - 2H_2O$).

【0333】

実施例 185: 2-シクロペンチルメチル-4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとジメチルアミンより実施例7の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率63.7%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

1.30-1.45(2H, m), 1.50-1.63(2H, m), 1.63-1.80(4H, m), 2.43(6H, s), 2.55(1H, m), 3.61(2H, s), 3.94(3H, s), 4.19(2H, d, $J=7.6$ Hz), 7.20(1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.58(1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.65(1H, dd, $J=8.5, 2.2$ Hz), 7.91(1H, brs).

IR(Neat) cm^{-1} : 1652, 1608, 1523, 1438, 1288, 762.

Mass m/z : 359(M^+).

【0334】

実施例 186: 2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとtert-ブチル1-ピペラジンカルボキシレートより実施例1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率78.8%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

1.35-1.43(2H, m), 1.47(9H, s), 1.55-1.60(2H, m), 1.65-1.75(4H, m), 2

.45-2.60 (5H, m), 3.45-3.55 (4H, m), 3.95 (3H, s), 4.18 (2H, d, J= 7.6 Hz), 7.03 (1H, dd, J= 8.5, 8.5 Hz), 7.52 (1H, m), 7.62 (1H, d, J= 12.4 Hz), 7.74 (1H, m).

【0335】

2) 2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジンを3-オンの製造

4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジンを実施例20の方法に従って反応し黄色油状物として標題化合物を収率88.0%で得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :

1.33-1.43 (2H, m), 1.50-1.62 (2H, m), 1.62-1.80 (4H, m), 2.55 (1H, m), 2.57-2.63 (4H, m), 3.00-3.02 (4H, m), 3.56 (2H, brs), 3.95 (3H, s), 4.18 (2H, d, J= 7.6 Hz), 7.04 (1H, dd, J= 8.5, 8.5 Hz), 7.52 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.62 (1H, dd, J= 8.5, 2.2 Hz), 7.73 (1H, s).

IR (Neat) cm^{-1} : 1652, 1608, 1523, 1439, 1287, 761.

Mass m/z : 400 (M^+).

【0336】

実施例187: 4-アミノメチル-2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジンを3-オンの製造

2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジンを実施例24(1)の方法に従って反応して得られた粗生成物を精製することなく、更に実施例24(2)の方法に従って反応を行い黄色油状物として標題化合物を収率53.7%で得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :

1.30-1.45 (2H, m), 1.50-1.63 (2H, m), 1.63-1.80 (4H, m), 2.54 (1H, m), 3.91 (2H, s), 3.93 (3H, s), 4.17 (2H, d, J= 7.6 Hz), 7.01 (1H, dd, J= 8.5, 8.5 Hz), 7.52 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.62 (1H, dd, J= 8.5, 2.2 Hz), 7.71 (

1H, brs).

IR(Neat) cm^{-1} : 3376, 1649, 1606, 1523, 1439, 1285, 761.

Mass m/z : 331(M^+).

【0337】

実施例 188: 4-アミノメチル-2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン塩酸塩の製造

4-アミノメチル-2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し微黄色結晶性粉末として標題化合物を収率59.0%で得た。

融点: 193-196°C

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :

1.29-1.40(2H, m), 1.45-1.57(2H, m), 1.60-1.70(4H, m), 2.45(1H, m), 3.91(3H, s), 4.00(2H, s), 4.12(2H, d, $J=7.6$ Hz), 7.34(1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.69-7.72(2H, m), 8.47(1H, brs).

IR(KBr) cm^{-1} : 3436, 1656, 1617, 1521, 1438, 1295, 763.

【0338】

実施例 189: 2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンと4-フルオロベンジルクロリドを実施例 1 (6) の方法に従って反応し微黄色結晶性粉末として標題化合物を収率86.6 %で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

3.95(3H, s), 3.97(3H, s), 5.39(2H, s), 7.00-7.06(3H, m), 7.48-7.63(4H, m), 8.19(1H, s).

【0339】

2) 4-カルボキシー-2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4

ーメトキシフェニル) - 2 H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(4-フルオロベンジル) - 6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 4-メトキシカルボニル-2 H-ピリダジン-3-オンを実施例 1 (7) の方法に従って反応し、黄色粉末として標題化合物を収率97.7%で得た。

融点 : 222-224℃

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

3.97(3H, s), 5.47(2H, s), 7.03-7.10(3H, m), 7.49-7.56(3H, m), 7.67(1H, dd, $J=12.1, 2.2$ Hz), 8.60(1H, s).

【0340】

3) 2-(4-フルオロベンジル) - 6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 4-ヒドロキシメチル-2 H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-2-(4-フルオロベンジル) - 6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 2 H-ピリダジン-3-オンを実施例 1 (8) の方法に従って反応し、黄色粉末として標題化合物を収率27.0%で得た。

融点 : 127-130℃

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

3.95(3H, s), 4.79(2H, d, $J=1.5$ Hz), 5.36(2H, s), 6.98-7.05(3H, m), 7.46-7.52 (3H, m), 7.61(1H, dd, $J=12.2, 2.2$ Hz), 7.65(1H, s).

【0341】

4) 2-(4-フルオロベンジル) - 6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 4-メタンスルホニルオキシメチル-2 H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(4-フルオロベンジル) - 6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 4-ヒドロキシメチル-2 H-ピリダジン-3-オンを実施例 1 (9) の方法に従って反応し、淡黄色粉末として標題化合物を収率49.4%で得た。

融点 : 125-133℃

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

3.15(3H, s), 3.95(3H, s), 5.25(2H, d, $J=1.2$ Hz), 5.35(2H, s), 7.00-7.06 (3H, m), 7.45-7.55(3H, m), 7.61(1H, dd, $J=12.4, 2.2$ Hz), 7.74(1H, s).

【0342】

5) 2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンと1-メチルピペラジンより実施例1(10)の方法に従って反応し、微褐色結晶性粉末として標題化合物を収率45.8%で得た。

融点: 112-113°C

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.39(3H, s), 2.60-2.90(8H, m), 3.60(2H, s), 3.95(3H, s), 5.34(2H, s), 6.99-7.06 (3H, m), 7.47-7.51(3H, m), 7.59(1H, dd, $J=12.4, 2.0$ Hz), 7.71(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1651, 1608, 1518, 1439, 1289, 764.

Mass m/z : 440(M^+).

【0343】

実施例190: 4-ジメチルアミノメチル-2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとジメチルアミンより実施例7の方法に従って反応し、微黄色結晶性粉末として標題化合物を収率60.8%で得た。

融点: 127-129°C

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.41(6H, s), 3.58(2H, s), 3.94(3H, s), 5.35(2H, s), 6.98-7.05(3H, m), 7.46-7.52 (2H, m), 7.56(1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.64(1H, dd, $J=12.4, 2.2$ Hz), 7.90(1H, brs).

IR(KBr) cm^{-1} : 1652, 1612, 1519, 1439, 1291, 763.

Mass m/z : 385 (M^+).

【0344】

実施例 191: 4-N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノメチル-2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2 H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2 H-ピリダジン-3-オンとジエタノールアミンより実施例 1 (10) の方法に従って反応し黄色油状物として標題化合物を収率66.1%で得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :

2.70-2.92(4H, m), 3.70-3.85(6H, m), 3.93(3H, s), 5.35(2H, s), 6.99-7.04(3H, m), 7.45-7.50(2H, m), 7.55(1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.63(1H, dd, $J=12.4, 2.0$ Hz), 7.90(1H, m).

IR (Neat) cm^{-1} : 1652, 1606, 1520, 1435, 1281, 762.

Mass m/z : 385 ($M^+ - \text{CH}_2\text{OH}$).

【0345】

実施例 192: 2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(1-ピペラジニル)メチル-2 H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2 H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2 H-ピリダジン-3-オンとtert-ブチル 1-ピペラジニルカルボキシレートより実施例 1 (10) の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率78.8%で得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :

1.46(9H, s), 1.55-1.65(4H, m), 3.40-3.60(4H, m), 3.95(3H, s), 5.34(2H, s), 6.96-7.05(3H, m), 7.47-7.50(3H, m), 7.41(1H, d, $J=12.4$ Hz),

7.74(1H, brs).

【0346】

2) 2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例20の方法に従って反応し淡黄色結晶性粉末として標題化合物を収率63.4%で得た。

融点 : 142-143°C

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.50-2.60(4H, m), 2.96-3.02(4H, m), 3.54(2H, d, $J=1.2$ Hz), 3.95(3H, s), 5.34 (2H, s), 6.98-7.06(3H, m), 7.46-7.53(3H, m), 7.61(1H, dd, $J=12.5, 2.2$ Hz), 7.74(1H, br.s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1652, 1609, 1523, 1437, 1290, 762.

Mass m/z :426(M^+).

【0347】

実施例193: 2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン2塩酸塩の製造

2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応し無色結晶性粉末として標題化合物を収率76.9%で得た。

融点 : 153-156°C

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

3.30-3.75(10H, m), 3.90(3H, s), 5.33(2H, s), 7.15-7.21(2H, m), 7.30(1H, m), 7.43-7.49(2H, m), 7.69-7.78(3H, m).

IR(KBr) cm^{-1} : 1660, 1609, 1524, 1439, 1292, 766.

【0348】

実施例194: 4-アミノメチル-2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-

フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 24(1)の方法に従って反応して得られた粗生成物を精製することなく、更に実施例 24(2)の方法に従って反応を行い淡褐色結晶性粉末として標題化合物を収率50.4%で得た。

融点 : 145-149°C

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

3.92(3H, s), 3.94(2H, s), 5.31(2H, s), 6.95-7.03(3H, m), 7.40-7.52(3H, m), 7.60(1H, dd, $J=12.5, 2.2$ Hz), 7.75(1H, brs).

IR(KBr) cm^{-1} : 3391, 1648, 1606, 1519, 1437, 1292, 761.

Mass m/z : 357(M^+).

【0349】

実施例 195 : 4-アミノメチル-2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-アミノメチル-2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4の方法に従って反応し微黄色結晶性粉末として標題化合物を収率72.5%で得た。

融点 : 210-214°C

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

3.91(3H, s), 4.01(2H, s), 5.35(2H, s), 7.16-7.21(2H, m), 7.34(1H, dd, $J=8.8, 8.8$ Hz), 7.45-7.49(2H, m), 7.68-7.78(2H, m), 8.29(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 3429, 1653, 1612, 1522, 1439, 1292, 764.

【0350】

実施例 196 : 6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロ

フェニル) プロピル]ー4ーメトキシカルボニルー2Hーピリダジニンー3ーオンの製造

6ー(3ーフルオロー4ーメトキシフェニル)ー4ーメトキシカルボニルー2Hーピリダジニンー3ーオンと3ー(4ーフルオロフェニル)ー1ープロパノール [J. Med. Chem., 19 461 (1976)] のメシル体を実施例 1 (6) の方法に従って反応し黄色油状物として標題化合物を収率90.1 %で得た。このメシル体は実施例 1 (9) の方法に従って調製した。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.16-2.26(2H, m), 2.71(2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.95(3H, s), 3.98(3H, s), 4.32(2H, t, $J=7.3$ Hz), 6.93-7.06(3H, m), 7.14-7.18(2H, m), 7.49(1H, m), 7.60(1H, dd, $J=13.2, 2.2$ Hz), 8.17(1H, s).

【0351】

2) 4ーカルボキシー6ー(3ーフルオロー4ーメトキシフェニル)ー2ー[3ー(4ーフルオロフェニル) プロピル]ー2Hーピリダジニンー3ーオンの製造

6ー(3ーフルオロー4ーメトキシフェニル)ー2ー[3ー(4ーフルオロフェニル) プロピル]ー4ーメトキシカルボニルー2Hーピリダジニンー3ーオンを実施例 1 (7) の方法に従って反応し、黄色粉末として標題化合物を収率89.2%で得た。

融点 : 185-187°C

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.20-2.30(2H, m), 2.74(2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.97(3H, s), 4.40(2H, t, $J=7.3$ Hz), 6.94-7.17(5H, m), 7.55(1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.66(1H, dd, $J=12.2, 2.2$ Hz), 8.58(1H, s).

【0352】

3) 6ー(3ーフルオロー4ーメトキシフェニル)ー2ー[3ー(4ーフルオロフェニル) プロピル]ー4ーヒドロキシメチルー2Hーピリダジニンー3ーオンの製造

4ーカルボキシー6ー(3ーフルオロー4ーメトキシフェニル)ー2ー[3ー(4ーフルオロフェニル) プロピル]ー2Hーピリダジニンー3ーオンを実施例 1

(8)の方法に従って反応し、黄色粉末として標題化合物を収率37.0%で得た。

融点 : 130-133℃

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.15-2.22(2H, m), 2.71(2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.95(3H, s), 4.27(2H, t, $J=7.3$ Hz), 4.70(2H, d, $J=1.2$ Hz), 6.93-7.06(3H, m), 7.14-7.18(2H, m), 7.50(1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.61(1H, dd, $J=12.7, 2.2$ Hz), 7.63(1H, s).

【0353】

4) 6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(9)の方法に従って反応し、黄色粉末として標題化合物を収率92.3%で得た。

融点 : 112-116℃

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.15-2.25(2H, m), 2.71(2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.17(3H, s), 3.95(3H, s), 4.27(2H, t, $J=7.3$ Hz), 5.25(2H, d, $J=1.2$ Hz), 6.93-7.05(3H, m), 7.14-7.18(2H, m), 7.49(1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.61(1H, dd, $J=13.4, 2.0$ Hz), 7.72(1H, s).

【0354】

5) 6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンと1-メチルピペラジンより実施例1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率79.3%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.15-2.25(2H, m), 2.41(3H, s), 2.60-2.75(10H, m), 3.58(2H, s), 3.75(3H, s), 4.27(2H, t, $J=7.3$ Hz), 6.92-7.06(3H, m), 7.14-7.18(2H, m), 7.51(1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.60(1H, dd, $J=12.4, 2.0$ Hz), 7.69(1H, s).

IR(Neat) cm^{-1} : 1652, 1608, 1511, 1439, 1284, 758.

Mass m/z :468(M^+).

【0355】

実施例 197: 4-ジメチルアミノメチルー6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-2H-ピリダジーン-3-オンの製造

6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-4-メタンスルホニルオキシメチルー2H-ピリダジーン-3-オンとジメチルアミンより実施例7の方法に従って反応し、淡黄色結晶性粉末として標題化合物を収率61.8%で得た。

融点 : 97-100°C

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.15-2.25(2H, m), 2.43(6H, s), 2.71(2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.60(2H, s), 3.94(3H, s), 4.27(2H, t, $J=7.3$ Hz), 6.93-7.05(3H, m), 7.15-7.18(2H, m), 7.57(1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.64(1H, dd, $J=12.6, 2.2$ Hz), 7.90(1H, brs).

IR(KBr) cm^{-1} : 1653, 1611, 1510, 1436, 1296, 763.

Mass m/z :413(M^+).

【0356】

実施例 198: 4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチルー6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-2H-ピリダジーン-3-オンの製造

6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-4-メタンスルホニルオキシメチルー2H-ピリダジーン-3-オンとジエタノールアミンより実施例1(10)の方法に従って反応し黄色

油状物として標題化合物を収率67.3%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.14-2.22(2H, m), 2.70(2H, t, $J=7.6$ Hz), 2.75-2.95(4H, m), 3.70-3.80(6H, m), 3.94(3H, s), 4.28(2H, t, $J=7.6$ Hz), 6.93-7.05(3H, m), 7.15-7.18(2H, m), 7.56(1H, m), 7.63(1H, m), 7.85(1H, m).

IR(Neat) cm^{-1} : 1645, 1601, 1510, 1439, 1277, 763.

Mass m/z :473(M^+).

【0357】

実施例199: 6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとtert-ブチル 1-ピペラジニルカルボキシレートより実施例1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率72.6%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

1.40(9H, s), 2.07-2.16(2H, m), 2.40-2.50(4H, m), 2.63(2H, t, $J=7.6$ Hz), 3.36-3.46(4H, m), 3.48(2H, brs), 3.88(3H, s), 4.20(2H, t, $J=7.6$ Hz), 6.84-6.98(3H, m), 7.07-7.11(2H, m), 7.43(1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.53(1H, d, $J=12.4$ Hz), 7.65(1H, brs).

【0358】

2) 6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロ

ピル]ー2H-ピリダジン-3-オンを実施例20の方法に従って反応し黄色油状物として標題化合物を収率97.2%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.12-2.22(2H, m), 2.50-2.60(4H, m), 2.71(2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.92-3.02(4H, m), 3.53(2H, s), 3.95(3H, s), 4.27(2H, t, $J=7.3$ Hz), 6.91-7.06(3H, m), 7.15-7.18(2H, m), 7.51(1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.61(1H, dd, $J=12.5, 2.2$ Hz), 7.73(1H, s).

IR(Neat) cm^{-1} : 1650, 1607, 1510, 1439, 1275, 758.

Mass m/z :454(M^+).

【0359】

実施例200: 4-アミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例24(1)の方法に従って反応して得られた粗生成物を精製することなく、更に実施例24(2)の方法に従って反応を行い淡黄色結晶性粉末として標題化合物を収率41.7%で得た。

融点 : 82-84°C

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.12-2.22(2H, m), 2.70(2H, t, $J=7.6$ Hz), 3.89(2H, s), 3.94(3H, s), 4.27(2H, t, $J=7.6$ Hz), 6.93-7.04(3H, m), 7.15-7.18(2H, m), 7.51(1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.61(1H, dd, $J=12.4, 2.0$ Hz), 7.67(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 3366, 1651, 1605, 1509, 1436, 1273, 764.

Mass m/z :385(M^+).

【0360】

実施例201: 4-アミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オン塩酸塩の製造

4-アミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-2H-ピリダジンを実施例4の方法に従って反応し微黄色結晶性粉末として標題化合物を収率73.1%で得た。

融点: 160-165℃

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :

2.05-2.15(2H, m), 2.66(2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.92(3H, s), 3.99(2H, s), 4.19(2H, t, $J=7.3$ Hz), 7.05-7.12(2H, m), 7.23-7.30(2H, m), 7.34(1H, dd, $J=8.8, 8.8$ Hz), 7.66-7.76(2H, m), 8.25(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 3430, 1652, 1515, 1436, 1269, 763.

【0361】

実施例202: 2-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 2-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンと4-クロロベンジルクロリドを実施例1(6)の方法に従って反応し黄色針状晶として標題化合物を収率97.6%で得た。

融点: 170.5-171.1℃

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

3.95(3H, s), 3.99(3H, s), 5.38(2H, s), 7.03(1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.31(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.47(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.49(1H, m), 7.60(1H, dd, $J=12.2, 2.2$ Hz), 8.20(1H, s)

IR(KBr) cm^{-1} : 1723, 1670, 1526, 1271, 1128.

Mass m/z : 402(M^+), 404(M^+).

【0362】

2) 4-カルボキシ-2-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(7)の方法に従って反応し、淡黄色結晶性粉末として標題化合物を収率96.0%で得た。

融点: 228.3-229.1°C

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

3.97(3H, s), 5.46(2H, s), 7.07(1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.35(2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.46(2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.55(1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.67(1H, d, $J=12.2, 2.2$ Hz), 8.61(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1745, 1635, 1456, 1447, 1431, 1298, 1273.

Mass m/z : 388(M^+), 390(M^+).

【0363】

3) 2-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-2-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(8)の方法に従って反応し、淡黄色針状晶として標題化合物を収率20.4%で得た。

融点: 164.6-165.3°C

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

3.94(3H, s), 4.69(2H, s), 5.34(2H, s), 7.01(1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.30(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.42(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.50(1H, m), 7.63(1H, dd, $J=12.4, 2.2$ Hz), 7.67(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 3373, 1653, 1610, 1527, 1291, 1135.

Mass m/z : 374(M^+), 376(M^+).

【0364】

4) 2-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(9)の方法に従って反応し、淡黄色針状晶として標題化合物を収率81.6%で得た。

融点 : 156.5-157.4°C

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

3.15(3H, s), 3.95(3H, s), 5.22(2H, d, $J=1.5$ Hz), 5.35(2H, s), 7.03(1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.31(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.42(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.49(1H, m), 7.61(1H, dd, $J=12.2, 2.2$ Hz), 7.75(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1658, 1616, 1358, 1183, 1017.

【0365】

5) 2-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンと1-メチルピペラジンより実施例1(10)の方法に従って反応し、淡褐色プリズム晶として標題化合物を収率39.5%で得た。

融点 : 128.7-130.2°C

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.33(3H, s), 2.52(4H, brs), 2.60(4H, brs), 3.55(2H, s), 3.95(3H, s), 5.34(2H, s), 7.04(1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.30(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.43(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.51(1H, m), 7.60(1H, dd, $J=12.4, 2.0$ Hz), 7.73(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1652, 1607, 1524, 1516, 1438, 1288, 1135.

【0366】

実施例203: 2-(4-クロロベンジル)-4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとジメチルアミンより実施例7の方法に従って反応し、微黄色結晶性粉末として標題化合物を収率74.7%で得た。

融点 : 95.3-96.7°C

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.33(6H, s), 3.47(2H, d, $J=1.2$ Hz), 3.94(3H, s), 5.34(2H, s), 7.01(1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.30(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.44(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.53(1H, ddd, $J=8.5, 2.0, 1.2$ Hz), 7.62(1H, dd, $J=12.4, 2.2$ Hz), 7.74(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1652, 1609, 1524, 1515, 1436, 1289, 1264, 1017.

Mass m/z : 401(M^+), 403(M^+).

【0367】

実施例 204 : 2-(4-クロロベンジル)-4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン塩酸塩の製造

2-(4-クロロベンジル)-4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し微黄色結晶性粉末として標題化合物を収率 59.7% で得た。

融点 : 193.4-194.7°C

^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ :

2.96(6H, s), 3.94(3H, s), 4.33(2H, s), 5.43(2H, s), 7.22(1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.36(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.46(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.67-7.72(2H, m), 8.20(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1655, 1616, 1529, 1327, 1279.

【0368】

実施例 205 : 4-アミノメチル-2-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 2-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-フタルイミドメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 24 (1) の方法に従って反応し微黄色針状晶として標題化合物を収率 75.4% で得た。

融点 : 212.5-213.9℃

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

3.90(3H, s), 4.88(2H, d, $J=0.73$ Hz), 5.35(2H, s), 6.95(1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.29(1H, s), 7.31(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.36(1H, m), 7.44(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.47(1H, dd, $J=12.2, 2.0$ Hz), 7.76-7.81(2H, m), 7.89-7.94(2H, m).

IR(KBr) cm^{-1} : 1773, 1713, 1651, 1610, 1522, 1439, 1419, 1393, 1300

Mass m/z : 503(M^+), 505(M^+).

【0369】

2) 4-アミノメチル-2-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-フタルイミドメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例24(2)の方法に従って反応し淡黄色針状晶として標題化合物を収率48.8%で得た。

融点 : 128.5-131.4℃

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

3.88(2H, s), 3.94(3H, s), 5.34(2H, s), 7.02(1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.30(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.43(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.51(1H, ddd, $J=8.5, 2.2, 1.2$ Hz), 7.61(1H, dd, $J=12.4, 2.2$ Hz), 7.69(1H, t, $J=1.2$ Hz).

IR(KBr) cm^{-1} : 3392, 1615, 1604, 1520, 1434, 1292, 1133, 1018.

Mass m/z : 373(M^+), 375(M^+).

【0370】

実施例206: 4-アミノメチル-2-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン塩酸塩の製造

4-アミノメチル-2-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応し微黄色結晶性粉末として標題化合物を収率66.0%で得た。

融点 : 202.0-205.5℃

^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ :

3.94(3H, s), 4.13(2H, s), 5.41(2H, s), 7.21(1H, dd, $J=8.8, 8.8$ Hz),
7.35(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.46(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.65-7.71(2H, m), 8
.08(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 2940, 1655, 1616, 1526, 1439, 1292.

【0371】

実施例 207: 2-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 2-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンと 3,4-ジフルオロベンジルプロミドを実施例 1 (6) の方法に従って反応し黄色結晶性粉末として標題化合物を収率92.1 %で得た。

融点 : 144-148°C

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

3.96(3H, s), 3.97(3H, s), 5.35(2H, s), 7.04(1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz),
7.12(1H, m), 7.28(1H, m), 7.36(1H, m), 7.50(1H, m), 7.60(1H, dd, $J=$
12.2, 1.5 Hz), 8.21(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1756, 1656, 1609, 1518, 1439, 1239, 1293, 1278, 1204.

Mass m/z : 404(M^+).

【0372】

2) 4-カルボキシ-2-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 1 (7) の方法に従って反応し、黄色結晶性粉末として標題化合物を収率97.6%で得

た。

融点 : 196.4-197.0°C

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

3.97(3H, s), 5.44(2H, s), 7.07(1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.17(1H, m),
7.27(1H, m), 7.36(1H, ddd, $J=8.1, 8.1, 2.2$ Hz), 7.56(1H, m), 7.66(1H, dd, $J=12.2, 2.2$ Hz), 8.61(1H, s), 13.83(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1757, 1636, 1567, 1518, 1463, 1440, 1284.

Mass m/z : 390(M^+).

【0373】

3) 2-(3, 4-ジフルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-2-(3, 4-ジフルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(8)の方法に従って反応し、微黄色針状晶として標題化合物を収率7.7%で得た。

融点 : 154.1-155.5°C

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.85(1H, t, $J=5.6$ Hz), 3.95(3H, s), 4.71(2H, d, $J=5.6$ Hz), 5.33(2H, s), 7.03(1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.12(1H, m), 7.23(1H, m), 7.31(1H, ddd, $J=11.0, 7.6, 2.2$ Hz), 7.51(1H, ddd, $J=8.5, 2.2, 1.2$ Hz), 7.61(1H, dd, $J=12.4, 2.2$ Hz), 7.68(1H, t, $J=1.2$ Hz).

IR(KBr) cm^{-1} : 3390, 1648, 1602, 1518, 1440, 1285, 1141.

Mass m/z : 376(M^+).

【0374】

4) 2-(3, 4-ジフルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(3, 4-ジフルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(9)の方法に従って反応し、微黄色針状晶として標題化合物を収率91.5%で得た。

融点 : 145.6-146.6°C

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

3.16(3H, s), 3.96(3H, s), 5.26(2H, d, $J=1.2$ Hz), 5.32(2H, s), 7.04(1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.13(1H, m), 7.23(1H, m), 7.32(1H, m), 7.50(1H, m), 7.61(1H, dd, $J=12.4, 2.2$ Hz), 7.76(1H, t, $J=1.2$ Hz).

IR(KBr) cm^{-1} : 1656, 1612, 1522, 1440, 1352, 1277, 1163.

Mass m/z : 454(M^+).

【0375】

5) 2-(3, 4-ジフルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(3, 4-ジフルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンと1-メチルピペラジンより実施例1(10)の方法に従って反応し、微黄色針状晶として標題化合物を収率55.0%で得た。

融点 : 135.4-136.0°C

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.33(3H, s), 2.51(4H, brs), 2.62(4H, brs), 3.56(2H, d, $J=1.5$ Hz), 3.95(3H, s), 5.31(2H, s), 7.04(1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.11(1H, m), 7.23(1H, m), 7.32(1H, ddd, $J=11.0, 7.6, 2.0$ Hz), 7.52(1H, ddd, $J=8.5, 2.2, 1.2$ Hz), 7.59(1H, dd, $J=12.2, 2.2$ Hz), 7.74(1H, t, $J=1.2$ Hz).

IR(KBr) cm^{-1} : 1652, 1608, 1522, 1437, 1291, 1273, 1139.

Mass m/z : 458(M^+).

【0376】

実施例208: 2-(3, 4-ジフルオロベンジル)-4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(3, 4-ジフルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフ

エニル) - 4 - メタンスルホニルオキシメチル - 2 H - ピリダジン - 3 - オンとジメチルアミンより実施例 7 の方法に従って反応し、微黄色針状晶として標題化合物を収率 77.1% で得た。

融点 : 129.9-130.4°C

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.35(6H, s), 3.49(2H, s), 3.95(3H, s), 5.32(2H, s), 7.02(1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.11(1H, m), 7.24(1H, m), 7.32(1H, ddd, $J=11.0, 7.6, 2.2$ Hz), 7.54(1H, ddd, $J=8.5, 2.2, 1.2$ Hz), 7.62(1H, dd, $J=12.4, 2.2$ Hz), 7.77(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1653, 1610, 1519, 1437, 1291, 1283, 1267, 1138, 1114.

Mass m/z : 403(M^+).

【0377】

実施例 209 : 2 - (4 - クロロシンナミル) - 6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) メチル - 2 H - ピリダジン - 3 - オンの製造

1) 2 - (4 - クロロシンナミル) - 6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - メトキシカルボニル - 2 H - ピリダジン - 3 - オンの製造

6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - メトキシカルボニル - 2 H - ピリダジン - 3 - オンと 4 - クロロシンナミルクロリドを実施例 1 (6) の方法に従って反応し淡黄色結晶性粉末として標題化合物を収率 51.1 % で得た。

融点 : 117-119°C

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

3.95(3H, s), 3.98(3H, s), 5.02(2H, dd, $J=6.8, 1.2$ Hz), 6.43(1H, dt, $J=15.9, 6.8$ Hz), 6.70(1H, d, $J=15.9$ Hz), 7.03(1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.25(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.31(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.50(1H, dt, $J=8.5, 2.2$ Hz), 7.62(1H, dd, $J=12.2, 2.2$ Hz), 8.22(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1724, 1709, 1667, 1506, 1291, 1236, 1126, 831.

Mass m/z : 412(M^+), 414(M^+).

【0378】

2) 4-カルボキシ-2-(4-クロロシナミル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(4-クロロシナミル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(7)の方法に従って反応し、淡黄色結晶性粉末として標題化合物を収率98.2%で得た。

融点 : 217.2-218.5℃

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

3.97(3H, s), 5.10(2H, d, $J=6.8$ Hz), 6.39(1H, dt, $J=15.9, 6.8$ Hz), 6.75(1H, d, $J=15.9$ Hz), 7.06(1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.30(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.34(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.57(1H, m), 7.69(1H, dd, $J=12.2, 2.2$ Hz), 8.63(1H, s), 13.99(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 3059, 1744, 1629, 1523, 1480, 1438, 1426, 1296, 1272.

Mass m/z : 414(M^+), 416(M^+).

【0379】

3) 2-(4-クロロシナミル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-2-(4-クロロシナミル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(8)の方法に従って反応し、淡黄色結晶として標題化合物を収率17.0%で得た。

融点 : 158.2-160.5℃

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.95(1H, t, $J=5.9$ Hz), 3.94(3H, s), 4.73(2H, dd, $J=5.9, 1.2$ Hz), 4.98(2H, dd, $J=6.6, 1.2$ Hz), 6.40(1H, dt, $J=15.9, 6.6$ Hz), 6.67(1H, d, $J=15.9$ Hz), 7.02(1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.27(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.32(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.51(1H, ddd, $J=8.8, 2.2, 1.2$ Hz), 7.63(1H, d, $J=12.4, 2.2$ Hz), 7.67(1H, t, $J=1.2$ Hz).

IR(KBr) cm^{-1} : 3392, 1648, 1603, 1523, 1440, 1284, 1273, 1140.

Mass m/z : 400(M^+), 402(M^+).

【0380】

4) 2-(4-クロロシンナミル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造
2-(4-クロロシンナミル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(9)の方法に従って反応し、淡黄色針状晶として標題化合物を収率90.7%で得た。

融点 : 135.8-136.4℃

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

3.17(3H, s), 3.95(3H, s), 4.98(2H, dd, $J=6.6, 0.98$ Hz), 5.28(2H, d, $J=1.5$ Hz), 6.39(1H, dt, $J=15.9, 6.6$ Hz), 6.67(1H, d, $J=15.9$ Hz), 7.03(1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.27(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.32(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.50(1H, m), 7.62(1H, dd, $J=12.2, 2.2$ Hz), 7.77(1H, t, $J=1.2$ Hz).

IR(KBr) cm^{-1} : 1660, 1615, 1523, 1436, 1360, 1335, 1287, 1273, 1179.

Mass m/z : 478(M^+), 480(M^+).

【0381】

5) 2-(4-クロロシンナミル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(4-クロロシンナミル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンと1-メチルピペラジンより実施例1(10)の方法に従って反応し、淡褐色針状晶として標題化合物を収率66.3%で得た。

融点 : 123.9-125.5℃

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.33(3H, s), 2.52(4H, brs), 2.62(4H, brs), 3.58(2H, d, $J=1.2$ Hz), 3.95(3H, s), 4.98(2H, dd, $J=6.8, 1.2$ Hz), 6.41(1H, dt, $J=15.9, 6.8$ Hz)

), 6.66(1H, d, J= 15.9 Hz), 7.04(1H, dd, J= 8.5, 8.5 Hz), 7.26(2H, d, J=8.5 Hz), 7.32(2H, d, J= 8.5 Hz), 7.53 (1H, ddd, J= 8.5, 2.0, 1.2 Hz), 7.62(1H, dd, J= 12.4, 2.2 Hz), 7.75(1H, t, J= 1.2 Hz).

IR(KBr) cm^{-1} :1647, 1606, 1522, 1439, 1282, 1270.

Mass m/z : 482(M^+), 484(M^+).

【0382】

実施例 210: 2-(4-クロロシンナミル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(4-クロロシンナミル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンと1-ピペラジンエタノールより実施例1(10)の方法に従って反応し、微黄色針状晶として標題化合物を収率65.1%で得た。

融点 : 133.1-134.9°C

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.57-2.62(11H, m), 3.58(2H, d, J= 1.2 Hz), 3.63(2H, t, J= 5.4 Hz), 3.94(3H, s), 4.97(2H, d, J= 6.6 Hz), 6.41(1H, dt, J= 15.9, 6.6 Hz), 6.67(1H, d, J= 15.9 Hz), 7.03(1H, dd, J= 8.5, 8.5 Hz), 7.26(2H, d, J= 8.5 Hz), 7.32(2H, d, J= 8.5 Hz), 7.53(1H, m), 7.61(1H, dd, J=12.4, 2.2 Hz), 7.75(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} :3451, 1647, 1605, 1523, 1438, 1285, 1274, 1137.

Mass m/z : 478(M^+), 480(M^+).

【0383】

実施例 211: 2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-[3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 4-ブロモメチル-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-

4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オン185 mg (0.61ミリモル)、四臭化炭素404 mg (1.2ミリモル) およびピリジン48 mg (0.61ミリモル) をテトラヒドロフラン3 mLに溶かし氷冷攪拌下、トリフェニルホスフィン319 mg (1.2ミリモル) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液を加え、氷冷下1時間、さらに室温で攪拌した。不溶物を濾去し溶媒を減圧下留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で分離精製し、黄色粉末として標題化合物155 mg (69.5 %)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.45-0.60(4H, m), 1.58(1H, m), 3.95(3H, s), 4.12(2H, d, $J=7.3$ Hz), 4.49(2H, s), 7.03(1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.50(1H, m), 7.60(1H, dd, $J=13.4, 2.2$ Hz), 7.77(1H, s).

【0384】

2) 2-シクロプロピルメチル-4-[2, 2-ジ (tert-ブトキシカルボニル) エチル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

マロン酸ジ-tert-ブチル970 mg (4.48 ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に55% 水素化ナトリウム322 mg (7.38 ミリモル) を加えた後氷冷攪拌下、4-ブロモメチル-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン1.8 g (4.90 ミリモル) を加えた。この反応混合物を室温で1時間攪拌した後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1) で分離精製し、黄色粉末として標題化合物1.39 g (61.8 %)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.44-0.50(2H, m), 0.50-0.58(2H, m), 1.41(18H, s), 1.56(1H, m), 3.12(2H, d, $J=7.8$ Hz), 3.87(1H, t, $J=7.8$ Hz), 3.94(3H, s), 4.09(2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.01(1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.43(1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.50(1H, s), 7.57(1H, dd, $J=12.4, 2.2$ Hz).

【0385】

3) 4-(2-カルボキシエチル)-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-4-[2, 2-ジ(tert-ブトキシカルボニル)エチル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 1.39 g (2.77 ミリモル) にトリフルオロ酢酸 21 mL を加え室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、更にトルエンを加えて共沸した。得られた残渣を窒素雰囲気下、190~200℃で30分間加熱することにより淡褐色粉末として標題化合物 907 mg (94.7%) を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :

0.45-0.50(2H, m), 0.50-0.60(2H, m), 1.41(1H, m), 2.80(2H, t, $J=7.1$ Hz), 2.97(2H, t, $J=7.1$ Hz), 3.94(3H, s), 4.10(2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.02(1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.47(1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.55(1H, s), 7.59(1H, dd, $J=12.4, 2.2$ Hz).

【0386】

4) 2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-(2-カルボキシエチル)-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 1 (8) の方法に従って反応し、褐色油状物として標題化合物を収率 82.9% で得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :

0.44-0.52(2H, m), 0.52-0.60(2H, m), 1.42(1H, m), 1.88-1.94(2H, m), 2.81(2H, t, $J=6.1$ Hz), 3.63(2H, t, $J=5.9$ Hz), 3.95(3H, s), 4.12(2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.02(1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.50(1H, m), 7.52(1H, s), 7.60(1H, dd, $J=12.4, 2.2$ Hz).

【0387】

5) 2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(3-メタンスルホニルオキシプロピル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(9)の方法に従って反応し、淡褐色粉末として標題化合物を収率82.0%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.44-0.51(2H, m), 0.51-0.60(2H, m), 1.41(1H, m), 2.13-2.21(2H, m), 2.80(2H, t, $J=7.1$ Hz), 3.04(3H, s), 3.94(3H, s), 4.09(2H, d, $J=7.3$ Hz), 4.31(2H, t, $J=6.1$ Hz), 7.02(1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.49(1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.53(1H, s), 7.61(1H, dd, $J=12.4, 2.2$ Hz).

【0388】

6) 2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-[3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(3-メタンスルホニルオキシプロピル)-2H-ピリダジン-3-オンと1-メチルピペラジンより実施例1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率62.0%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.44-0.50(2H, m), 0.50-0.60(2H, m), 1.41(1H, m), 1.90-2.00(2H, m), 2.45(3H, s), 2.50-3.00(12H, m), 3.94(3H, s), 4.08(2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.02(1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.48(1H, s), 7.50(1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.70(1H, dd, $J=12.3, 2.0$ Hz).

IR(Neat) cm^{-1} : 1648, 1607, 1524, 1286, 1122, 1022, 755.

Mass m/z : 414(M^+).

【0389】

実施例212: 2-シクロプロピルメチル-4-(3-ジメチルアミノプロピル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(3-メタンスルホニルオキシプロピル)-2H-ピリダジン-3-オンと

ジメチルアミンより実施例 7 の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率 64.7% で得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :

0.44-0.50 (2H, m), 0.53-0.60 (2H, m), 1.40 (1H, m), 2.24-2.35 (2H, m), 2.75-2.80 (2H, m), 2.79 (6H, s), 3.03 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.94 (3H, s), 4.08 (2H, d, $J=7.1$ Hz), 7.04 (1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.57 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J=12.4, 2.2$ Hz), 7.72 (1H, s).

IR (Neat) cm^{-1} : 1649, 1608, 1524, 1288, 1122, 1022, 761.

Mass m/z : 359 (M^+).

【0390】

実施例 213 : 2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-[3-(1-ピペラジニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 2-シクロプロピルメチル-4-[3-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(3-メタンスルホニルオキシプロピル)-2H-ピリダジン-3-オンと tert-ブチル 1-ピペラジニルカルボキシレートより実施例 1 (10) の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率 76.9% で得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :

0.44-0.50 (2H, m), 0.52-0.60 (2H, m), 1.44 (1H, m), 1.46 (9H, s), 2.00-2.40 (2H, m), 2.50-2.80 (6H, m), 3.50-3.75 (6H, m), 3.94 (3H, s), 4.08 (2H, d, $J=7.1$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.47-7.65 (3H, m).

【0391】

2) 2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-[3-(1-ピペラジニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-4-[3-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-

ピペラジニル) プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2
H-ピリダジン-3-オンを実施例20の方法に従って反応し黄色油状物として
標題化合物を収率78.9%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.43-0.50(2H, m), 0.50-0.59(2H, m), 1.42(1H, m), 1.82-1.92(2H, m), 2
.40-2.50 (6H, m), 2.68(2H, t, $J=7.6$ Hz), 2.93-2.95(4H, m), 3.94(3H,
s), 4.08(2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.01(1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.45(1H,
s), 7.48(1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.59(1H, dd, $J=11.4, 2.0$ Hz).

IR(Neat) cm^{-1} : 1648, 1607, 1523, 1288, 1122, 1023, 760.

Mass m/z : 400(M^+).

【0392】

実施例214: 2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシ
フェニル)-4-[3-(1-ピペラジニル) プロピル]-2 H-ピリダジン-3
-オン2塩酸塩の製造

2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-
4-[3-(1-ピペラジニル) プロピル]-2 H-ピリダジン-3-オンを実施
例4の方法に従って反応し微黄色結晶性粉末として標題化合物を収率83.1%で得
た。

融点 : 174-178°C

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

0.39-0.45(2H, m), 0.45-0.55(2H, m), 1.32(1H, m), 2.00-2.25(2H, m), 2
.62-2.66 (2H, m), 3.20-3.85(10H, m), 3.90(3H, s), 4.01(2H, d, $J=7.1$
Hz), 7.28(1H, dd, $J=8.8, 8.8$ Hz), 7.72-7.80(2H, m), 7.96(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1647, 1604, 1523, 1297, 1123, 1020, 762.

【0393】

実施例215: 4-[3-[N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル) アミノ]プロ
ピル]-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニ
ル)-2 H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-

4-(3-メタンスルホニルオキシプロピル)-2H-ピリダジン-3-オンとジエタノールアミンより実施例1(10)の方法に従って反応し黄色油状物として標題化合物を収率13.1%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.44-0.50(2H, m), 0.50-0.60(2H, m), 1.41(1H, m), 2.10-2.20(2H, m), 2.76(2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.00-3.15(6H, m), 3.87-3.92(4H, m), 3.94(3H, s), 4.08(2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.02(1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.53(1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.60(1H, s), 7.62(1H, dd, $J=12.4, 2.2$ Hz).

IR(Neat) cm^{-1} : 1645, 1602, 1524, 1288, 1123, 1024, 756.

Mass m/z : 400($\text{M}^+-\text{CH}_2\text{OH}$).

【0394】

実施例216: 4-(3-アミノプロピル)-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造
2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(3-メタンスルホニルオキシプロピル)-2H-ピリダジン-3-オンを
実施例24(1)の方法に従って反応して得られた粗生成物を精製することなく、更に実施例24(2)の方法に従って反応を行い黄色油状物として標題化合物を収率67.8%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.44-0.50(2H, m), 0.50-0.60(2H, m), 1.41(1H, m), 1.84-1.96(2H, m), 2.67-2.80(4H, m), 2.87(2H, t, $J=6.1$ Hz), 3.94(3H, s), 4.08(2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.01(1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.49(1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.50(1H, s), 7.59(1H, dd, $J=12.4, 2.2$ Hz).

IR(Neat) cm^{-1} : 3370, 1648, 1606, 1523, 1289, 1122, 1023, 760.

Mass m/z : 331(M^+).

【0395】

実施例217: 4-(3-アミノプロピル)-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン塩酸塩の製造

4-(3-アミノプロピル)-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジンを実施例4の方法に従って反応し微黄色結晶性粉末として標題化合物を収率70.6%で得た。

融点: 183-185℃

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :

0.40-0.45(2H, m), 0.45-0.55(2H, m), 1.32(1H, m), 1.88-1.93(2H, m), 2.64(2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.78-2.88(2H, m), 3.90(3H, s), 4.00(2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.28(1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.70-7.78(2H, m), 7.96(1H, s)

IR(KBr) cm^{-1} : 3437, 1648, 1608, 1526, 1273, 1122, 1021, 762.

【0396】

参考例: 3-(2, 6-ジクロロフェニル)-1-プロパノールメタンスルホネートの製造

1) 2, 6-ジクロロケイ皮酸エチルエステルの製造

2, 6-ジクロロベンズアルデヒド350 mg (2.0 ミリモル), トリエチルホスホノアセテート448 mg (2.6 ミリモル) のTHF (5 mL) 溶液に氷冷下カリウムtert-ブトキシド291 mg (2.6 ミリモル) を加え、同温で2時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮し、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー[(ヘキサン/酢酸エチル (50/1))] で精製し、無色シロップ状物質として標題化合物を収率65.1%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

1.35(3H, t, $J=7.2$ Hz), 4.30(2H, q, $J=7.2$ Hz), 6.59(1H, d, $J=16.4$ Hz), 7.19(1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.36(2H, t, $J=8.0$ Hz), 7.79(1H, d, $J=16.4$ Hz)

【0397】

2) 3-(2, 6-ジクロロフェニル)-1-プロパノールの製造

水素化リチウムアルミニウム98.8 mg (2.60 ミリモル) をTHF (5 mL) に加え、氷冷攪拌下、2, 6-ジクロロケイ皮酸エチルエステル319 mg (1.30 ミリモ

ル) の THF (5 mL) 溶液を滴下し、その後室温にて 30 分間攪拌した。反応液に少量の飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。セライト濾過後減圧濃縮し、更にシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔(ヘキサン/酢酸エチル (10/1))〕で精製し、淡黄色シロップ状物質として標題化合物を収率 46.9% で得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ :

1.83-1.93 (2H, m), 3.02 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.73 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 7.09 (1H, t, $J = 8.3$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

【0398】

3) 3-(2, 6-ジクロロフェニル)-1-プロパノールメタンスルホネートの製造

3-(2, 6-ジクロロフェニル)-1-プロパノール 125 mg (0.61 ミリモル) およびトリエチルアミン 123 mg (1.22 ミリモル) の塩化メチレン (3 mL) 溶液に氷冷下メタンスルホニルクロリド 105 mg (0.915 ミリモル) を加え、その後室温で 2 時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔(ヘキサン/酢酸エチル (10/1))〕で精製し、淡黄色シロップ状物質として標題化合物を定量的に得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ :

2.02-2.12 (2H, m), 3.00-3.10 (5H, m), 4.32 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 7.10 (1H, t, $J = 8.3$ Hz), 7.28 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

【0399】

実施例 218: 2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 4-カルボキシー-2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンと 3-(4-クロロフェニル)-1-プロパノールメタ

ンスルホネートを実施例 1 (6) の方法に従って反応し、得られた生成物を精製することなく更に実施例 1 (7) の方法に従って反応を行い黄色結晶性粉末として標題化合物を収率80.8%で得た。

融点 : 120-123℃

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.22-2.32(2H, m), 2.37(3H, d, $J=1.7$ Hz), 2.74(2H, t, $J=7.3$ Hz), 4.06(2H, t, $J=7.3$ Hz), 7.13(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.14(1H, m), 7.24(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.60-7.70(2H, m), 8.59(1H, s).

【0400】

2) 2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 1 (8) の方法に従って反応し黄色油状物として標題化合物を収率25.2%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.16-2.24(2H, m), 2.35(3H, d, $J=1.7$ Hz), 2.70(2H, t, $J=7.3$ Hz), 4.28(2H, t, $J=7.3$ Hz), 4.69(2H, d, $J=1.2$ Hz), 7.09(1H, m), 7.14(2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.23(2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.55-7.64(2H, m), 7.64(1H, s).

【0401】

3) 2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンズルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 1 (9) の方法に従って反応し黄色油状物として標題化合物を収率89.8%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.16-2.24(2H, m), 2.36(3H, d, $J=2.0$ Hz), 2.71(2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.17(3H, s), 4.28(2H, t, $J=7.3$ Hz), 5.25(2H, d, $J=1.5$ Hz), 7.10(1H, m), 7.13(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.23(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.55-7.66(2H, m), 7.73(1H, t

, $J = 1.2$ Hz).

【0402】

4) 2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(10)の方法に従って反応し黄色油状物として標題化合物を収率59.2%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.16-2.23(2H, m), 2.36(3H, s), 2.37(3H, d, $J = 1.7$ Hz), 2.55-2.73(10H, m), 3.56(2H, d, $J = 1.5$ Hz), 4.27(2H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.10(1H, m), 7.14(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.21(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.55-7.65(2H, m), 7.69(1H, s).

IR(Neat) cm^{-1} : 1652, 1608, 1493, 1239, 1015, 755.

Mass m/z : 468(M^+), 470(M^+).

【0403】

実施例219: 2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 4-カルボキシ-2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンと3-(2-クロロフェニル)-1-プロパノールメタンスルホネートを実施例1(6)の方法に従って反応し、得られた生成物を精製することなく更に実施例1(7)の方法に従って反応を行い黄色結晶性粉末として標題化合物を収率76.8%で得た。

融点: 156-159°C

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.27-2.35(2H, m), 2.37(3H, d, $J = 2.0$ Hz), 2.88(2H, t, $J = 7.3$ Hz), 4.45(2

H, t, J= 7.3 Hz), 7.11-7.34(5H, m), 7.63-7.72(2H, m), 8.60(1H, s).

【0404】

2) 2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(8)の方法に従って反応し黄色油状物として標題化合物を収率38.9%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.20-2.27(2H, m), 2.35(3H, d, J= 2.0 Hz), 2.85(2H, t, J= 7.3 Hz), 4.33(2H, t, J= 7.3 Hz), 4.71(2H, d, J= 1.2 Hz), 7.06-7.34(5H, m), 7.56-7.64(2H, m), 7.65(1H, s).

【0405】

3) 2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(9)の方法に従って反応し褐色油状物として標題化合物を収率92.5%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.20-2.27(2H, m), 2.36(3H, d, J= 1.7 Hz), 2.85(2H, t, J= 7.1 Hz), 3.17(3H, s), 4.33(2H, t, J= 7.1 Hz), 5.27(2H, d, J= 1.2 Hz), 7.07-7.34(5H, m), 7.56-7.65(2H, m), 7.75(1H, s).

【0406】

4) 2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(10)の方法に従って反応し黄色油状物として標題化合物を収率

66.7%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.17-2.26(2H, m), 2.34(3H, s), 2.36(3H, d, $J=2.0$ Hz), 2.50-2.68(8H, m),
2.85(2H, t, $J=7.6$ Hz), 3.58(2H, d, $J=1.5$ Hz), 4.32(2H, t, $J=7.3$ Hz),
7.07-7.35(5H, m), 7.58(1H, m), 7.65(1H, m), 7.72(1H, s).

IR(Neat) cm^{-1} : 1652, 1608, 1456, 1238, 1015, 753.

Mass m/z : 468(M^+), 470(M^+).

【0407】

実施例 220 : 2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2 H-ピリダジン-3-オン 2塩酸塩の製造

2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2 H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し無色リン片状晶として標題化合物を収率62.0%で得た。

融点 : 230-236°C

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

2.08-2.16(2H, m), 2.32(3H, s), 2.79(2H, t, $J=7.6$ Hz), 2.81(3H, s), 3.20-3.63(10H, m), 4.23(2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.20-7.32(3H, m), 7.38-7.39(2H, m), 7.41(1H, s), 7.71(1H, m), 8.27(1H, brs).

IR(KBr) cm^{-1} : 3301, 2984, 1651, 1608.

【0408】

実施例 221 : 2-[3-(3-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2 H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 4-カルボキシ-2-[3-(3-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2 H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メトキシカルボニル-2 H-ピリダジン-3-オンと 3-(3-クロロフェニル)-1-プロパノールメタ

ンスルホネートを実施例 1 (6) の方法に従って反応し、得られた生成物を精製することなく更に実施例 1 (7) の方法に従って反応を行い黄色結晶性粉末として標題化合物を収率79.1%で得た。

融点 : 117-120℃

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.26-2.33(2H, m), 2.37(3H, d, $J = 2.0$ Hz), 2.75(2H, t, $J = 7.3$ Hz), 4.42(2H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.06-7.22(5H, m), 7.63-7.70(2H, m), 8.58(1H, s).

【0409】

2) 2-[3-(3-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-2-[3-(3-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 1 (8) の方法に従って反応し黄色油状物として標題化合物を収率51.8%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.18-2.26(2H, m), 2.36(3H, d, $J = 2.0$ Hz), 2.72(2H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.30(2H, t, $J = 7.3$ Hz), 4.70(2H, s), 7.07-7.22(5H, m), 7.55-7.63(2H, m), 7.64(1H, s).

【0410】

3) 2-[3-(3-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-[3-(3-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 1 (9) の方法に従って反応し褐色油状物として標題化合物を収率86.7%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.20-2.26(2H, m), 2.36(3H, d, $J = 1.7$ Hz), 2.71(2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.17(3H, s), 4.30(2H, t, $J = 7.1$ Hz), 5.25(2H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.07-7.22(5H, m), 7.55-7.64(2H, m), 7.73(1H, s).

【0411】

4) 2-[3-(3-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-[3-(3-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(10)の方法に従って反応し黄色油状物として標題化合物を収率56.2%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.17-2.25(2H, m), 2.36(3H, s), 2.37(3H, s), 2.55-2.68(8H, m), 2.71(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.57(2H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 4.28(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.07-7.22(5H, m), 7.57(1H, m), 7.64(1H, m), 7.70(1H, s).

IR(Neat) cm^{-1} : 1652, 1607, 1456, 1239, 1015, 755.

Mass m/z : 468(M^+), 470(M^+).

【0412】

実施例222: 2-(4-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 4-カルボキシ-2-(4-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンと4-クロロベンジルクロリドを実施例1(6)の方法に従って反応し、得られた生成物を精製することなく更に実施例1(7)の方法に従って反応を行い淡黄色結晶性粉末として標題化合物を収率46.5%で得た。

融点: 219.5-220.5°C

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.37(3H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 5.48(2H, s), 7.14(1H, dd, $J=8.8, 8.8\text{Hz}$), 7.35(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.46(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.63-7.70(2H, m), 8.62(1H, s), 13.90(1H, brs).

IR(KBr) cm^{-1} : 1745, 1634, 1561, 1493, 1475, 1245, 806.

【0413】

2) 2-(4-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-2-(4-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(8)の方法に従って反応し微黄色針状晶として標題化合物を収率23.3%で得た。

融点 : 157.1-158.3°C

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.35(3H, d, $J=2.0$ Hz), 4.70(2H, s), 5.36(2H, s), 7.09(1H, dd, $J=8.8, 8.8$ Hz), 7.31(2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.42(2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.56-7.65(2H, m), 7.67(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 3422, 1645, 1604, 1508, 1459, 1239, 1091, 819.

Mass m/z : 358(M^+), 360(M^+).

【0414】

3) 2-(4-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(4-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(9)の方法に従って反応し淡黄色針状晶として標題化合物を収率89.1%で得た。

融点 : 131.8-132.7°C

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.36(3H, d, $J=2.0$ Hz), 3.15(3H, s), 5.25(2H, d, $J=1.5$ Hz), 5.36(2H, s), 7.10(1H, dd, $J=9.0, 9.0$ Hz), 7.31(2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.42(2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.55-7.63(2H, m), 7.76(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1661, 1618, 1352, 1165, 877.

Mass m/z : 436(M^+), 438(M^+).

【0415】

4) 2-(4-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン

の製造

2-(4-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(10)の方法に従って反応し淡黄色針状晶として標題化合物を収率58.7%で得た。

融点: 133.3-133.8°C

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.35(3H, d, $J=2.0$ Hz), 2.43(3H, s), 2.70(8H, brs), 3.58(2H, d, $J=1.2$ Hz), 5.35(2H, s), 7.10(1H, dd, $J=8.8, 8.8$ Hz), 7.30(2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.43(2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.59(1H, m), 7.62(1H, dd, $J=7.3, 2.0$ Hz), 7.71(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 2798, 1655, 1606, 1492, 1235, 1166, 1104.

Mass m/z : 440(M^+), 442(M^+).

【0416】

実施例223: 2-(4-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン 2塩酸塩の製造

2-(4-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応し無色結晶性粉末として標題化合物を収率88.5%で得た。

融点: 246.4-249.7°C(dec.)

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

2.31(3H, s), 2.82(3H, s), 3.17(8H, brs), 4.09(2H, brs), 5.36(2H, s), 7.30(1H, dd, $J=9.0, 9.0$ Hz), 7.42(4H, s), 7.76(1H, m), 7.84(1H, dd, $J=7.3, 2.2$ Hz), 8.34(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1654, 1612, 1505.

Mass m/z : 440(M^+), 442(M^+).

【0417】

実施例 224: 2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 4-カルボキシ-2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンと 2-クロロベンジルクロリドを実施例 1(6)の方法に従って反応し、得られた生成物を精製することなく更に実施例 1(7)の方法に従って反応を行い淡黄色針状晶として標題化合物を収率76.4%で得た。

融点: 185.1-185.9°C

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.34(3H, s), 5.67(2H, s), 7.10(1H, dd, $J=8.8, 8.8$ Hz), 7.25-7.35(3H, m), 7.46(1H, m), 7.62(1H, m), 7.65(1H, d, $J=7.3$ Hz), 8.66(1H, s), 13.92(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1751, 1638, 1565, 1472, 1239.

Mass m/z : 372(M^+), 374(M^+).

【0418】

2) 2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 1(8)の方法に従って反応し淡黄色針状晶として標題化合物を収率21.3%で得た。

融点: 149.0-149.7°C

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.32(3H, d, $J=1.7$ Hz), 4.73(2H, d, $J=1.2$ Hz), 5.55(2H, s), 7.06(1H, dd, $J=8.8, 8.8$ Hz), 7.15-7.26(3H, m), 7.40(1H, m), 7.57(1H, m), 7.62(1H, dd, $J=7.3, 2.2$ Hz), 7.73(1H, t, $J=1.2$ Hz).

IR(KBr) cm^{-1} : 3409, 1668, 1652, 1506, 1446, 1241.

Mass m/z : 358(M^+), 360(M^+).

【0419】

3) 2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(9)の方法に従って反応し微黄色針状晶として標題化合物を収率82.1%で得た。

融点 : 142.3-143.0°C

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.33(3H, d, $J=1.7$ Hz), 3.16(3H, s), 5.29(2H, d, $J=1.2$ Hz), 5.56(2H, s), 7.07(1H, dd, $J=8.8, 8.8$ Hz), 7.19-7.28(3H, m), 7.42(1H, m), 7.56(1H, m), 7.60(1H, dd, $J=7.3, 2.2$ Hz), 7.81(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1659, 1618, 1613, 1355, 1166, 1034.

Mass m/z : 436(M^+), 438(M^+).

【0420】

4) 2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(10)の方法に従って反応し淡黄色針状晶として標題化合物を収率53.4%で得た。

融点 : 149.7-150.9°C

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.33(3H, d, $J=1.7$ Hz), 2.38(3H, s), 2.61(4H, brs), 2.68(4H, brs), 3.61(2H, d, $J=1.5$ Hz), 5.55(2H, s), 7.06(1H, dd, $J=8.8, 8.8$ Hz), 7.17-7.26(3H, m), 7.41(1H, m), 7.56(1H, m), 7.62(1H, dd, $J=7.1, 2.0$ Hz), 7.77(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 2792, 1659, 1618, 1611, 1504, 1285, 1237, 1170.

Mass m/z : 440(M^+), 442(M^+).

【0421】

実施例 225: 2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン 2 塩酸塩の製造

2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し微黄色結晶性粉末として標題化合物を収率78.1%で得た。

融点: 191-202°C(dec.)

^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ :

2.31(3H, d, $J=1.7$ Hz), 3.01(3H, s), 3.68(8H, brs), 4.40(2H, s), 5.57(2H, s), 7.12(1H, dd, $J=8.8, 8.8$ Hz), 7.27-7.35(3H, m), 7.46(1H, m), 7.72(1H, m), 7.77(1H, d, $J=7.1$ Hz), 8.40(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1656, 1612, 1504, 1446, 1128.

Mass m/z : 440(M^+), 442(M^+).

【0422】

実施例 226: 2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-[3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 4-ブロモメチル-2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 211 (1) の方法に従って反応し微黄色針状晶として標題化合物を収率46.2%で得た。

融点: 113-115°C

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.33(3H, d, $J=2.0$ Hz), 4.50(2H, d, $J=0.98$ Hz), 5.75(2H, s), 7.07(1H, d, $J=8.8, 8.8$ Hz), 7.21-7.25(3H, m), 7.42(1H, m), 7.51-7.61(2H, m), 7.83(1H, t, $J=0.98$ Hz).

【0423】

2) 2-(2-クロロベンジル)-4-[2, 2-ジ(tert-ブトキシカルボニル)エチル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-ブロモメチル-2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例211(2)の方法に従って反応し黄色油状物として標題化合物を収率88.4%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

1.41(18H, s), 2.31(3H, d, $J=1.7$ Hz), 3.14(2H, d, $J=7.8$ Hz), 3.87(1H, t, $J=7.8$ Hz), 5.54(2H, s), 7.04(1H, dd, $J=8.8, 8.8$ Hz), 7.14-7.24(3H, m), 7.40(1H, m), 7.48-7.56(2H, m), 7.57(1H, s).

【0424】

3) 4-(2-カルボキシエチル)-2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(2-クロロベンジル)-4-[2, 2-ジ(tert-ブトキシカルボニル)エチル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例211(3)の方法に従って反応し黄色粉末として標題化合物を収率99.1%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.31(3H, d, $J=1.7$ Hz), 2.81(2H, t, $J=6.8$ Hz), 2.98(2H, t, $J=6.8$ Hz), 5.55(2H, s), 7.05(1H, dd, $J=9.0, 9.0$ Hz), 7.16-7.25(3H, m), 7.41(1H, m), 7.50-7.57(2H, m), 7.59(1H, s).

【0425】

4) 2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-(2-カルボキシエチル)-2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(8)の方法に従って反応し淡黄色油状物として標題化合物を収率77.2%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

1.88-1.95(2H, m), 2.32(3H, d, $J=1.5$ Hz), 2.82(2H, t, $J=7.1$ Hz), 3.63(2H, t, $J=6.8$ Hz), 5.56(2H, s), 7.05(1H, dd, $J=8.8, 8.8$ Hz), 7.25-7.28(3H, m), 7.41(1H, m), 7.55-7.60(2H, m), 7.56(1H, s).

【0426】

5) 2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(3-メタンスルホニルオキシプロピル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(9)の方法に従って反応し黄色油状物として標題化合物を収率97.0%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.14-2.21(2H, m), 2.32(3H, d, $J=1.7$ Hz), 2.81(2H, t, $J=7.1$ Hz), 3.02(3H, s), 4.30(2H, t, $J=6.1$ Hz), 5.54(2H, s), 7.05(1H, dd, $J=8.8, 8.8$ Hz), 7.17-7.25(3H, m), 7.41(1H, m), 7.53-7.62(2H, m), 7.58(1H, s).

【0427】

6) 2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-[3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(3-メタンスルホニルオキシプロピル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(9)の方法に従って反応し黄色油状物として標題化合物を収率75.9%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

1.84-1.95(2H, m), 2.32(3H, brs), 2.33(3H, s), 2.45-2.58(8H, m), 2.70(2H, t, $J=7.8$ Hz), 3.26(2H, t, $J=4.9$ Hz), 5.54(2H, s), 7.05(1H, dd, $J=8.8, 8.8$ Hz), 7.15-7.23(3H, m), 7.40(1H, m), 7.51(1H, s), 7.53-7.59(2H, m).

IR(Neat) cm^{-1} : 1655, 1608, 1447, 1239, 1014, 754.

Mass m/z : 468(M^+), 470(M^+).

【0428】

実施例 227: 4-(3-アミノプロピル)-2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造
2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(3-メタンスルホニルオキシプロピル)-2H-ピリダジン-3-オンを
実施例 24 (1) の方法に従って反応し、得られた生成物を精製することなく更に
実施例 24 (2) の方法に従って反応を行い微黄色結晶性粉末として標題化合物
を収率43.9%で得た。

融点 : 80-85℃

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

1.85-1.95(2H, m), 2.31(3H, d, $J=1.7$ Hz), 2.74(2H, t, $J=7.8$ Hz), 2.85(2H, t, $J=6.8$ Hz), 5.54(2H, s), 7.04(1H, dd, $J=8.8, 8.8$ Hz), 7.15-7.24(3H, m), 7.40(1H, m), 7.56(1H, s), 7.58-7.59(2H, m).

IR(KBr) cm^{-1} : 3425, 1652, 1607, 1445, 1238, 1039, 749.

Mass m/z : 385(M^+), 387(M^+).

【0429】

実施例 228: 4-(3-アミノプロピル)-2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-(3-アミノプロピル)-2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し淡褐色結晶性粉末として標題化合物を収率55.9%で得た。

融点 : 161-165℃

^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ :

1.98-2.06(2H, m), 2.30(3H, brs), 2.77(2H, t, $J=7.8$ Hz), 3.00(2H, t, $J=7.6$ Hz), 5.56(2H, s), 7.10(1H, dd, $J=9.0, 9.0$ Hz), 7.19(1H, m), 7.24-7.33(2H, m), 7.45(1H, m), 7.67(1H, m), 7.72(1H, m), 7.94(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 3435, 1644, 1602, 1445, 1240, 1040, 748.

【0430】

実施例 229: 2-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-6-(4-フルオロ

ー3-メチルフェニル)ー4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-
ーピリダジンを3-オンの製造

1) 2-[2-(2-クロロフェニル)エチル]ー6-(4-フルオロ-3-メチル
フェニル)ー4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジンを3-オンの製造

6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)ー4-メトキシカルボニル-2H-
ーピリダジンを3-オンと2-(2-クロロフェニル)エタノールメタンスルホ
ネートを実施例1(6)の方法に従って反応し、淡黄色固体として標題化合物を
収率59.8%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.32(3H, s), 3.33(2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.99(3H, s), 4.58(2H, t, $J=7.3$ Hz),
7.05(1H, dd, $J=8.8, 8.8$ Hz), 7.14-7.27(3H, m), 7.34-7.44(3H, m), 8.19
(1H, s).

【0431】

2) 2-[2-(2-クロロフェニル)エチル]ー6-(4-フルオロ-3-メチル
フェニル)ー4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジンを3-オンの製造

2-[2-(2-クロロフェニル)エチル]ー6-(4-フルオロ-3-メチル
フェニル)ー4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジンを480 mg (1.
20 ミリモル)のTHF/メタノール(2 mL/1 mL)溶液に -15°C で塩化セリウム(III)
6水和物425 mg (1.20 ミリモル)を加え、続いて水素化ホウ素ナトリウム4
5 mg (1.20 ミリモル)を加えた。10分間攪拌後、反応液に飽和塩化アンモニウ
ム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後
減圧濃縮し、更にシリカゲルカラムクロマトグラフィー[ヘキサン/酢酸エチル(2/1)]
で精製し、淡黄色シロップ状物質として標題化合物を11.0%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.32(3H, d, $J=2.0$ Hz), 3.32(2H, t, $J=7.2$ Hz), 4.54(2H, t, $J=7.2$ Hz),
4.69(2H, s), 7.05(1H, dd, $J=9.2, 9.2$ Hz), 7.13-7.23(3H, m), 7.36(1H, m),
7.42-7.48(2H, m), 7.62(1H, d, $J=1.0$ Hz).

【0432】

3) 2-[2-(2-クロロフェニル)エチル]ー6-(4-フルオロ-3-メチ

ルフェニル) - 4 - メタンスルホニルオキシメチル - 2 H - ピリダジン - 3 - オンの製造

2 - [2 - (2 - クロロフェニル) エチル] - 6 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 4 - ヒドロキシメチル - 2 H - ピリダジン - 3 - オンを実施例 1 (9) の方法に従って反応し淡黄色シロップとして標題化合物を収率 86.1% で得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :

2.33(3H, d, $J = 1.8$ Hz), 3.16(3H, s), 3.31(2H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.55(2H, t, $J = 7.2$ Hz), 5.26(2H, d, $J = 1.4$ Hz), 7.06(1H, dd, $J = 9.2, 9.2$ Hz), 7.14-7.21(3H, m), 7.37(1H, m), 7.40-7.47(2H, m), 7.72(1H, t, $J = 1.8$ Hz).

【0433】

4) 2 - [2 - (2 - クロロフェニル) エチル] - 6 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) メチル - 2 H - ピリダジン - 3 - オンの製造

2 - [2 - (2 - クロロフェニル) エチル] - 6 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 4 - メタンスルホニルオキシメチル - 2 H - ピリダジン - 3 - オンを実施例 1 (10) の方法に従って反応し淡黄色シロップとして標題化合物を収率 61.2% で得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :

2.33(6H, s), 2.46-2.67(8H, m), 3.31(2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.57(2H, d, $J = 1.2$ Hz), 4.53(2H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.05(1H, dd, $J = 9.3, 9.3$ Hz), 7.13-7.24(3H, m), 7.36(1H, m), 7.42-7.47(2H, m), 7.70(1H, s).

IR (Neat) cm^{-1} : 1653, 1606, 1504, 1284, 1238, 1116.

【0434】

実施例 230: 2 - [2 - (4 - クロロフェニル) エチル] - 6 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) メチル - 2 H - ピリダジン - 3 - オンの製造

1) 4 - カルボキシ - 2 - [2 - (4 - クロロフェニル) エチル] - 6 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 2 H - ピリダジン - 3 - オンの製造

6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンと2-(4-クロロフェニル)エタノールメタンスルホネートを実施例1(6)の方法に従って反応し、得られた生成物を精製することなく更に実施例1(7)の方法に従って反応を行い淡黄色固体として標題化合物を収率56.3%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.36(3H, d, $J=1.8$ Hz), 3.20(2H, t, $J=7.4$ Hz), 4.60(2H, t, $J=7.4$ Hz), 7.11(1H, dd, $J=8.2, 8.2$ Hz), 7.17(2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.22-7.31(2H, m), 7.49-7.55(2H, m), 8.59(1H, s).

【0435】

2) 2-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-2-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(8)の方法に従って反応し淡黄色油状物として標題化合物を収率37.2%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.34(3H, d, $J=2.0$ Hz), 3.14(2H, t, $J=7.4$ Hz), 4.47(2H, t, $J=7.4$ Hz), 4.70(2H, s), 7.07(1H, dd, $J=9.2, 9.2$ Hz), 7.18(2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.26(2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.45-7.51(2H, m), 7.63(1H, t, $J=1.2$ Hz).

【0436】

3) 2-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(9)の方法に従って反応し黄色固体として標題化合物を収率34.0%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.35(3H, d, $J=1.9$ Hz), 3.11-3.17(5H, m), 4.48(2H, t, $J=7.3$ Hz), 5.26(2H, d, $J=1.5$ Hz), 7.08(1H, dd, $J=9.3, 9.3$ Hz), 7.17(2H, d, $J=8.3$ Hz),

7.24-7.29(2H, m), 7.44-7.53(2H, m), 7.73(1H, t, J= 1.2 Hz).

【0437】

4) 2-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(10)の方法に従って反応し無色結晶性粉末として標題化合物を収率45.2%で得た。

融点 : 113-114℃

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.32(3H, s), 2.35(3H, d, J= 2.0 Hz), 2.45-2.66(8H, m), 3.13(2H, t, J= 7.6 Hz), 3.57(2H, d, J= 1.4 Hz), 4.46(2H, t, J= 7.6 Hz), 7.08(1H, dd, J= 8.5, 8.5 Hz), 7.18(2H, d, J= 8.3 Hz), 7.24-7.28(2H, m), 7.45-7.50(2H, m), 7.70(1H, t, J= 1.4 Hz).

IR(KBr) cm^{-1} : 1654, 1613, 1505, 1285, 1242, 1167, 1123.

【0438】

実施例231: 2-(2, 6-ジクロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 4-カルボキシ-2-(2, 6-ジクロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンと2, 6-ジクロロベンジルブロミドを実施例1(6)の方法に従って反応し、得られた生成物を精製することなく更に実施例1(7)の方法に従って反応を行い淡黄色固体として標題化合物を収率90.3%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.28(3H, d, J= 1.8 Hz), 5.81(2H, s), 7.03(1H, dd, J= 8.8, 8.8 Hz), 7.31(1H, dd, J= 8.8, 7.4 Hz), 7.39-7.49(4H, m), 8.62(1H, s).

【0439】

2) 2-(2,6-ジクロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシー-2-(2,6-ジクロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(8)の方法に従って反応し淡黄色固体として標題化合物を収率46.1%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.26(3H, d, $J=1.7$ Hz), 4.74(2H, s), 5.70(2H, s), 6.98(1H, dd, $J=9.0$, 9.0 Hz), 7.25(1H, dd, $J=8.6$, 7.3 Hz), 7.32-7.45(4H, m), 7.66(1H, s).

【0440】

3) 2-(2,6-ジクロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(2,6-ジクロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(9)の方法に従って反応し淡黄色固体として標題化合物を収率78.9%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.27(3H, d, $J=1.7$ Hz), 3.17(3H, s), 5.31(2H, d, $J=1.2$ Hz), 5.69(2H, s), 6.99(1H, dd, $J=8.8$, 8.8 Hz), 7.26(1H, m), 7.34-7.44(4H, m), 7.75(1H, t, $J=1.4$ Hz).

【0441】

4) 2-(2,6-ジクロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(2,6-ジクロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(10)の方法に従って反応し無色結晶性粉末として標題化合物を収率69.4%で得た。

融点: 150-152°C

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.27(3H, d, $J=1.8$ Hz), 2.33(3H, s), 2.45-2.67(8H, m), 3.62(2H, d, $J=1.4$ Hz), 5.69(2H, s), 6.99(1H, dd, $J=9.0, 9.0$ Hz), 7.23(1H, dd, $J=8.6, 7.4$ Hz), 7.34-7.44(4H, m), 7.73(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1658, 1619, 1505, 1437, 1238, 1168.

【0442】

実施例 232: 2-(2, 6-ジクロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-(2, 6-ジクロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(2, 6-ジクロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンと tert-ブチル 1-ピペラジニルカルボキシレートより実施例 1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率90.8%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

1.47(9H, s), 2.26(3H, s), 2.53(4H, t, $J=4.9$ Hz), 3.50((4H, t, $J=4.9$ Hz), 3.61(2H, s), 5.69(2H, s), 6.98(1H, dd, $J=8.8, 8.8$ Hz), 7.23(1H, dd, $J=8.5, 7.3$ Hz), 7.35-7.43(4H, m), 7.75(1H, s).

【0443】

2) 2-(2, 6-ジクロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-(2, 6-ジクロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 20の方法に従って反応し無色無定型粉末として標題化合物を収率84.6%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.27(3H, d, $J=1.7$ Hz), 2.51-2.60(4H, m), 2.95(4H, t, $J=4.6$ Hz), 3.59(2

H, d, $J = 1.2$ Hz), 5.69(2H, s), 6.99(1H, dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz), 7.24(1H, m), 7.35-7.44(4H, m), 7.76(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1652, 1606, 1504, 1438, 1239, 1119.

【0444】

実施例 233: 4-アミノメチル-2-(2, 6-ジクロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(2, 6-ジクロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 24(1)の方法に従って反応し、得られた生成物を精製することなく更に実施例 24(2)の方法に従って反応を行い黄褐色結晶性粉末として標題化合物を収率12.7%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.17(2H, brs), 2.25(3H, d, $J = 2.0$ Hz), 3.94(2H, d, $J = 1.0$ Hz), 5.69(2H, s), 6.97(1H, dd, $J = 9.0, 9.0$ Hz), 7.24(1H, dd, $J = 8.5, 7.3$ Hz), 7.34-7.45(4H, m), 7.70(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 3362, 1643, 1598, 1504, 1438, 1238, 1121.

【0445】

実施例 234: 2-[3-(2, 6-ジクロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 4-カルボキシ-2-[3-(2, 6-ジクロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンと 3-(2, 6-ジクロロフェニル)-1-プロパノールメタンスルホネートを実施例 1(6)の方法に従って反応し、得られた生成物を精製することなく更に実施例 1(7)の方法に従って反応を行い淡黄色固体として標題化合物を収率89.8%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.22-2.32(2H, m), 2.37(3H, d, $J = 2.0$ Hz), 3.03-3.08(2H, m), 4.50(2H, t, J

= 7.0 Hz), 7.06-7.17(2H, m), 7.25-7.29(2H, m), 7.64-7.72(2H, m), 8.63(1H, s), 14.12(1H, s).

【0446】

2) 2-[3-(2,6-ジクロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-2-[3-(2,6-ジクロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(8)の方法に従って反応し淡黄色シロップとして標題化合物を収率31.9%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.14-2.24(2H, m), 2.35(3H, d, $J=1.8$ Hz), 3.00-3.06(2H, m), 4.38(2H, t, $J=7.0$ Hz), 4.72(2H, d, $J=1.5$ Hz), 7.01-7.12(2H, m), 7.23-7.28(2H, m), 7.57-7.70(3H, m).

【0447】

3) 2-[3-(2,6-ジクロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-[3-(2,6-ジクロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(9)の方法に従って反応し淡黄色シロップとして標題化合物を収率25.8%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.14-2.23(2H, m), 2.36(3H, d, $J=1.8$ Hz), 2.94-3.05(2H, m), 3.17(3H, s), 4.38(2H, t, $J=7.0$ Hz), 5.28(2H, d, $J=1.4$ Hz), 7.02-7.12(2H, m), 7.23-7.27(2H, m), 7.57-7.69(2H, m), 7.76(1H, t, $J=1.4$ Hz).

【0448】

4) 2-[3-(2,6-ジクロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-

ピリダジン-3-オンの製造

2-[3-(2,6-ジクロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(10)の方法に従って反応し淡黄色シロップとして標題化合物を収率49.7%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.13-2.22(2H, m), 2.33(3H, s), 2.36(3H, d, $J=1.8$ Hz), 2.45-2.67(8H, m), 2.99-3.05(2H, m), 3.58(2H, d, $J=1.4$ Hz), 4.37(2H, t, $J=7.0$ Hz), 7.02-7.12(2H, m), 7.23-7.40(2H, m), 7.59(1H, m), 7.65(1H, m), 7.73(1H, s).

IR(Neat) cm^{-1} : 1653, 1607, 1504, 1436, 1238.

【0449】

実施例235: 2-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 4-カルボキシ-2-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンと3,4-ジフルオロベンジルクロリドを実施例1(6)の方法に従って反応し、得られた生成物を精製することなく更に実施例1(7)の方法に従って反応を行い淡黄色固体として標題化合物を収率66.7%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.36(3H, d, $J=2.0$ Hz), 5.43(2H, s), 7.09-7.20(2H, m), 7.25(1H, m), 7.34(1H, m), 7.60-7.68(2H, m), 8.61(1H, s).

【0450】

2) 2-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-2-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(8)の方法に従って反応し淡黄色固体として標題化合物を収率40.8%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.33(3H, d, $J=2.0$ Hz), 4.69(2H, d, $J=1.2$ Hz), 5.31(2H, s), 6.98-7.17(2H, m), 7.21(1H, m), 7.30(1H, m), 7.53-7.62(2H, m), 7.67(1H, s).

【0451】

3) 2-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(9)の方法に従って反応し淡黄色固体として標題化合物を収率58.1%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.34(3H, d, $J=1.7$ Hz), 3.13(3H, s), 5.24(2H, d, $J=1.2$ Hz), 5.31(2H, s), 7.05-7.15(2H, m), 7.22(1H, m), 7.30(1H, m), 7.54-7.62(2H, m), 7.75(1H, s).

【0452】

4) 2-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(10)の方法に従って反応し淡黄色無定型粉末として標題化合物を収率70.6%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.32(3H, s), 2.36(3H, d, $J=1.5$ Hz), 2.45-2.70(8H, m), 3.56(2H, d, $J=1.3$ Hz), 5.32(2H, s), 7.07-7.15(2H, m), 7.23(1H, m), 7.31(1H, m), 7.57(1H, m), 7.63(1H, m), 7.75(1H, s).

【0453】

実施例236: 2-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピ

リダジン-3-オン 2 塩酸塩の製造

2-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応し無色結晶性粉末として標題化合物を収率47.9%で得た。

融点: 220-225℃

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :

2.31(3H, s), 2.81(3H, s), 3.52(2H, brs), 3.60-4.25(8H, m), 5.35(2H, s), 7.25(1H, m), 7.30(1H, dd, $J=9.3, 9.3$ Hz), 7.38-7.50(2H, m), 7.76(1H, m), 7.84(1H, d, $J=7.3$ Hz), 8.27(1H, m).

IR(KBr) cm^{-1} : 3438, 3011, 2446, 1652, 1605, 1519.

【0454】

実施例237: 4-アミノメチル-2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例24(1)の方法に従って反応し、得られた生成物を精製することなく更に実施例24(2)の方法に従って反応を行い淡黄色結晶性粉末として標題化合物を収率26.7%で得た。

融点: 97.6-102.2℃

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.31(3H, d, $J=1.7$ Hz), 3.48(2H, s), 5.55(2H, s), 7.05(1H, dd, $J=8.8, 8.8$ Hz), 7.15-7.25(3H, m), 7.41(1H, m), 7.58(1H, m), 7.62(1H, dd, $J=7.3, 1.7$ Hz), 7.76(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 3404, 1648, 1600, 1505, 1239.

Mass m/z : 357(M^+), 359(M^+).

【0455】

実施例238: 4-アミノメチル-2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-アミノメチル-2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応し淡黄色針状晶として標題化合物を収率68.9%で得た。

融点 : 201.9-206.4℃

^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ :

2.31(3H, d, $J=1.7$ Hz), 4.17(2H, s), 5.57(2H, s), 7.12(1H, dd, $J=8.8, 8.8$ Hz), 7.25-7.35(3H, m), 7.46(1H, m), 7.67(1H, m), 7.73(1H, d, $J=6.9$ Hz), 8.15(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 3430, 2929, 1652, 1604, 1507, 1476, 1445, 1241.

Mass m/z : 357(M^+), 359(M^+).

【0456】

実施例239: 2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-[3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 4-ブロモメチル-2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例211(1)の方法に従って反応し淡黄色針状晶として標題化合物を収率28.8%で得た。

融点 : 120-125℃

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

3.95(3H, s), 4.46(2H, s), 5.37(2H, s), 6.95-7.06(4H, m), 7.46-7.52(2H, m), 7.60(1H, m), 7.77(1H, s).

【0457】

2) 4-[2, 2-ジ(tert-ブトキシカルボニル)エチル]-2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-ブロモメチル-2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例211(2)の方

法に従って反応し黄色油状物として標題化合物を収率75.1%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

1.38(18H, s), 3.10(2H, d, $J=7.6$ Hz), 3.84(1H, t, $J=7.6$ Hz), 3.94(3H, s), 5.34(2H, s), 6.98-7.04(3H, m), 7.41-7.50(4H, m), 7.56(1H, m).

【0458】

3) 4-(2-カルボキシエチル)-2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-[2,2-ジ(tert-ブトキシカルボニル)エチル]-2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例211(3)の方法に従って反応し微黄色粉末として標題化合物を収率78.8%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.78(2H, t, $J=7.1$ Hz), 2.95(2H, t, $J=7.1$ Hz), 3.94(3H, s), 5.34(2H, s), 6.99-7.05(3H, m), 7.44-7.51(3H, m), 7.52(1H, s), 7.58(1H, dd, $J=12.4, 2.2$ Hz).

【0459】

4) 2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-(2-カルボキシエチル)-2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(8)の方法に従って反応し淡黄色粉末として標題化合物を収率98.0%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

1.85-1.97(2H, m), 2.78(2H, t, $J=7.1$ Hz), 3.61(2H, t, $J=5.9$ Hz), 3.95(3H, s), 5.36(2H, s), 6.99-7.05(3H, m), 7.45-7.50(4H, m), 7.58(1H, dd, $J=12.4, 2.2$ Hz).

【0460】

5) 2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(3-メタンスルホニルオキシプロピル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(9)の方法に従って反応し淡褐色結晶性粉末として標題化合物を収率97.0%で得た。

融点: 101-103°C

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.11-2.18(2H, m), 2.78(2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.02(3H, s), 3.94(3H, s), 4.28(2H, t, $J=6.1$ Hz), 5.34(2H, s), 7.00-7.04(3H, m), 7.47-7.50(3H, m), 7.52(1H, s), 7.61(1H, dd, $J=12.4, 2.2$ Hz).

【0461】

6) 2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-[3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(3-メタンスルホニルオキシプロピル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(9)の方法に従って反応し淡褐色粉末として標題化合物を収率29.8%で得た。

融点: 108-109°C

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

1.84-1.90(2H, m), 2.32(3H, s), 2.45(2H, t, $J=7.1$ Hz), 2.48-2.60(8H, m), 2.66(2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.94(3H, s), 5.33(2H, s), 6.98-7.05(3H, m), 7.44(1H, s), 7.45-7.51(3H, m), 7.58(1H, dd, $J=12.4, 2.2$ Hz).

IR(KBr) cm^{-1} : 1645, 1601, 1438, 1220, 1016, 807.

Mass m/z : 468(M^+).

【0462】

実施例240: 2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-[3-(1-ピペラジニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 4-[3-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)プロピル]-

2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(3-メタンスルホニルオキシプロピル)-2H-ピリダジン-3-オンとtert-ブチル 1-ピペラジニカルボキシラートより実施例 1(10)の方法に従って反応し、褐色油状物として標題化合物を収率37.4%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

1.46(9H, s), 1.80-2.00(2H, m), 2.30-2.60(8H, m), 2.67(2H, t, $J=7.1$ Hz), 3.40-3.52(2H, m), 3.94(3H, s), 5.33(2H, s), 6.99-7.05(3H, m), 7.45-7.51(4H, m), 7.59(1H, dd, $J=12.4, 2.0$ Hz).

【0463】

2) 2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-[3-(1-ピペラジニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-[3-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)プロピル]-2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 20の方法に従って反応し褐色油状物として標題化合物を収率100%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

1.80-1.91(2H, m), 2.37-2.51(6H, m), 2.66(2H, t, $J=7.6$ Hz), 2.89-2.95(4H, m), 3.94(3H, s), 5.34(2H, s), 6.98-7.05(3H, m), 7.44(1H, s), 7.45-7.51(3H, m), 7.58(1H, dd, $J=11.5, 2.2$ Hz).

IR(Neat) cm^{-1} : 1651, 1608, 1438, 1222, 1025, 757.

Mass m/z : 454(M^+).

【0464】

実施例 241: 2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 4-カルボキシ-2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(3-

フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジンを3-オンの製造

6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジンを3-オンと3-(2-クロロフェニル)-1-プロパノールメタンスルホネートを実施例1(6)の方法に従って反応し、得られた生成物を精製することなく更に実施例1(7)の方法に従って反応を行い淡黄色固体として標題化合物を収率56.0%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.25-2.38(2H, m), 2.86(2H, t, $J=7.8$ Hz), 3.95(3H, s), 4.42(2H, t, $J=7.8$ Hz), 7.04(1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.09-7.19(2H, m), 7.23(1H, m), 7.30(1H, m), 7.54(1H, m), 7.65(1H, dd, $J=12.2, 2.4$ Hz), 8.56(1H, s).

【0465】

2) 2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジンを3-オンの製造

4-カルボキシ-2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジンを実施例1(8)の方法に従って反応し淡黄色固体として標題化合物を収率32.5%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.17-2.28(2H, m), 2.84(2H, t, $J=7.6$ Hz), 3.94(3H, s), 4.31(2H, t, $J=7.0$ Hz), 4.71(2H, d, $J=0.8$ Hz), 7.01(1H, dd, $J=8.6, 8.6$ Hz), 7.13(1H, dd, $J=7.6, 7.6, 2.0$ Hz), 7.18(1H, ddd, $J=7.4, 7.4, 1.4$ Hz), 7.26(1H, dd, $J=7.4, 1.7$ Hz), 7.32(1H, dd, $J=7.6, 1.4$ Hz), 7.51(1H, ddd, $J=8.6, 2.1, 1.2$ Hz), 7.61(1H, dd, $J=12.3, 2.2$ Hz), 7.66(1H, s).

【0466】

3) 2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジンを3-オンの製造

2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジンを実施例1(9)の方法に従って反応し黄色固体として標題化合物を収率79.3%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.18-2.28(2H, m), 2.85(2H, t, $J=7.6$ Hz), 3.17(3H, s), 3.95(3H, s), 4.32(2H, t, $J=7.3$ Hz), 5.27(2H, d, $J=1.2$ Hz), 7.03(1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.13(1H, ddd, $J=7.6, 7.6, 2.0$ Hz), 7.18(1H, ddd, $J=7.3, 7.3, 1.4$ Hz), 7.26(1H, m), 7.32(1H, dd, $J=7.6, 1.4$ Hz), 7.50(1H, ddd, $J=8.6, 2.2, 1.2$ Hz), 7.62(1H, dd, $J=12.2, 2.2$ Hz), 7.74(1H, t, $J=1.2$ Hz).

【0467】

4) 2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(10)の方法に従って反応し淡黄色シロップとして標題化合物を収率76.7%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.17-2.26(2H, m), 2.33(3H, s), 2.46-2.68(8H, m), 2.84(2H, t, $J=7.6$ Hz), 3.57(2H, d, $J=1.5$ Hz), 3.95(3H, s), 4.31(2H, t, $J=7.1$ Hz), 7.04(1H, dd, $J=8.6, 8.6$ Hz), 7.12(1H, ddd, $J=7.6, 7.6, 1.7$ Hz), 7.18(1H, ddd, $J=7.3, 7.3, 1.4$ Hz), 7.27(1H, m), 7.32(1H, dd, $J=7.8, 1.5$ Hz), 7.53(1H, ddd, $J=8.6, 2.2, 1.0$ Hz), 7.61(1H, dd, $J=12.4, 2.2$ Hz), 7.73(1H, s).

IR(Neat) cm^{-1} : 1652, 1608, 1521, 1437, 1290.

【0468】

実施例242: 2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 4-カルボキシ-2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンと3-(4-クロロフェニル)-1-プロパノールメ

タンスルホネートを実施例 1 (6) の方法に従って反応し、得られた生成物を精製することなく更に実施例 1 (7) の方法に従って反応を行い淡黄色固体として標題化合物を収率56.1%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.20-2.29(2H, m), 2.72(2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.95(3H, s), 4.37(2H, t, $J=7.3$ Hz), 7.05(1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.10(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.22(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.53(1H, m), 7.63(1H, dd, $J=12.2, 2.2$ Hz), 8.56(1H, s).

【0469】

2) 2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造
4-カルボキシ-2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 1 (8) の方法に従って反応し淡黄色固体として標題化合物を収率32.5%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.14-2.24(2H, m), 2.69(2H, t, $J=7.6$ Hz), 3.33(1H, m), 3.94(3H, s), 4.26(2H, t, $J=7.2$ Hz), 4.69(2H, d, $J=1.4$ Hz), 7.01(1H, dd, $J=8.4, 8.4$ Hz), 7.13(2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.22(2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.49(1H, ddd, $J=8.4, 2.0, 1.2$ Hz), 7.60(1H, dd, $J=12.5, 2.1$ Hz), 7.65(1H, s).

【0470】

3) 2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 1 (9) の方法に従って反応し淡黄色固体として標題化合物を収率79.3%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.15-2.24(2H, m), 2.70(2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.17(3H, s), 3.95(3H, s), 4.27(2H, t, $J=6.8$ Hz), 5.25(2H, d, $J=1.2$ Hz), 7.03(1H, dd, $J=8.6, 8.6$ Hz)

, 7.13(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.23(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.49(1H, ddd, $J = 8.6, 2.2, 1.2$ Hz), 7.61(1H, dd, $J = 12.2, 2.2$ Hz), 7.72(1H, t, $J = 1.2$ Hz).

【0471】

4) 2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(10)の方法に従って反応し淡黄色シロップとして標題化合物を収率76.9%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.15-2.24(2H, m), 2.33(3H, s), 2.47-2.66(8H, m), 2.70(2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.55(2H, d, $J = 1.4$ Hz), 3.95(3H, s), 4.27(2H, t, $J = 7.1$ Hz), 7.04(1H, d, $J = 8.8, 8.8$ Hz), 7.13(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.21(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.49(1H, m), 7.60(1H, dd, $J = 12.4, 2.2$ Hz), 7.70(1H, s).

IR(Neat) cm^{-1} : 1652, 1608, 1521, 1437, 1282.

【0472】

実施例243: 4-アミノメチル-2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例24(1)の方法に従って反応し、得られた生成物を精製することなく更に実施例24(2)の方法に従って反応を行い淡黄色シロップとして標題化合物を収率48.2%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.17-2.27(2H, m), 2.85(2H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.89(2H, d, $J = 1.2$ Hz), 3.94(3H, s), 4.32(2H, t, $J = 7.0$ Hz), 7.02(1H, dd, $J = 8.6, 8.6$ Hz), 7.13(1H, dd, $J = 7.6, 7.6, 2.0$ Hz), 7.18(1H, ddd, $J = 7.4, 7.4, 1.6$ Hz), 7.27(1H, m)

, 7.32(1H, dd, J= 7.6, 1.4 Hz), 7.52(1H, m), 7.62(1H, dd, J= 12.5, 2.2 Hz), 7.67(1H, s).

IR(Neat) cm^{-1} : 1652, 1604, 1522, 1438, 1275.

【0473】

実施例 244: 4-アミノメチル-2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 24(1)の方法に従って反応し、得られた生成物を精製することなく更に実施例 24(2)の方法に従って反応を行い淡黄色固体として標題化合物を収率48.2%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.14-2.26(2H, m), 2.70(2H, t, J= 7.4 Hz), 3.87(2H, s), 3.95(3H, s), 4.27(2H, t, J= 7.2 Hz), 7.02(1H, dd, J= 8.6, 8.6 Hz), 7.14(2H, d, J= 8.4 Hz), 7.22(2H, d, J= 8.4 Hz), 7.51(1H, d, J= 8.0 Hz), 7.61(1H, dd, J= 12.5, 2.2 Hz), 7.65(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1652, 1604, 1522, 1438, 1275.

【0474】

実施例 245: 2-(3, 4-ジフルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン 2塩酸塩の製造

2-(3, 4-ジフルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4の方法に従って反応し無色結晶性粉末として標題化合物を収率91.6%で得た。

融点: 235-239°C (dec.)

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

2.75(3H, s), 3.16-3.42(8H, m), 3.63(2H, s), 3.90(3H, s), 5.31(2H, s), 7.

19-7.40(4H, m), 7.60-7.67(2H, m), 7.87(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 3439, 1652, 1605, 1519, 1441, 1290, 1139.

【0475】

実施例 246: 2-(3, 4-ジフルオロベンジル)-4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

2-(3, 4-ジフルオロベンジル)-4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し無色結晶性粉末として標題化合物を収率91.1%で得た。

融点: 216-218°C

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :

2.77(6H, s), 3.91(3H, s), 4.24(2H, s), 5.35(2H, s), 7.21-7.44(4H, m), 7.66-7.74(2H, m), 8.45(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 3435, 1647, 1606, 1519, 1438, 1284.

【0476】

実施例 247: 2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン 2塩酸塩の製造

2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し無色結晶性粉末として標題化合物を収率50.0%で得た。

融点: 244-245°C

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :

2.05-2.15(2H, m), 2.32(3H, s), 2.68(2H, t, $J=7.8$ Hz), 2.81(3H, s), 3.20-3.60(10H, m), 4.18(2H, t, $J=7.8$ Hz), 7.27(2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.29-7.39(3H, m), 7.75(1H, m), 7.80(1H, m), 8.37(1H, brs).

IR(KBr) cm^{-1} : 1650, 1607, 1493, 1241, 1158, 1016, 942, 827.

【0477】

実施例 248: 2-(4-クロロシンナミル) 6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジンを 3-オン 2 塩酸塩の製造

2-(4-クロロシンナミル) 6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジンを 3-オンを 実施例 4 の方法に従って反応し無色結晶性粉末として標題化合物を収率 85.2% で得た。

融点: 248-250°C (dec.)

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :

2.76(3H, s), 2.98-3.18(4H, m), 3.25-3.39(4H, m), 3.82(2H, s), 3.90(3H, s), 4.92(2H, d, $J=6.4$ Hz), 6.46(1H, dt, $J=15.6, 6.4$ Hz), 6.65(1H, d, $J=15.6$ Hz), 7.25(1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.33(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.44(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.65-7.73(2H, m), 8.07(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 2936, 1652, 1607, 1523, 1439, 1286.

【0478】

実施例 249: 2-(4-クロロシンナミル) 6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]メチル-2H-ピリダジンを 3-オン 2 塩酸塩の製造

2-(4-クロロシンナミル) 6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]メチル-2H-ピリダジンを 3-オンを 実施例 4 の方法に従って反応し無色結晶性粉末として標題化合物を収率 82.6% で得た。

融点: 220-228°C (dec.)

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :

2.96-3.08(4H, m), 3.17(2H, t, $J=5.4$ Hz), 3.28-3.44(4H, m), 3.75(2H, s), 3.79(2H, t, $J=5.1$ Hz), 3.90(3H, s), 4.92(2H, dd, $J=6.4, 1.2$ Hz), 6.46(1H, dt, $J=16.1, 6.4$ Hz), 6.65(1H, d, $J=16.1$ Hz), 7.25(1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.33(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.44(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.65-7.72(2H, m), 8.00(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 2937, 1656, 1611, 1525, 1438, 1285.

【0 4 7 9】

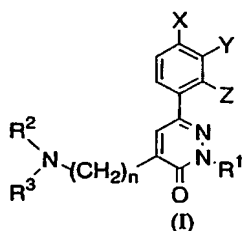
実験例 1

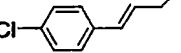
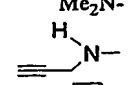
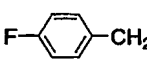
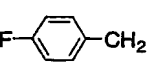
インターロイキン-1 β 産生阻害作用

10%牛胎仔血清(FBS)を加えたRPMI 1640培地で4日間培養し、コンフルエントになったHL-60細胞を用いた。培養液を遠心分離し、上清を除き、細胞を3%FBS加RPMI 1640培地に $1 \times 10^6 \text{cells/ml}$ になるように浮遊させ、リポポリサッカライドを最終濃度 $10 \mu\text{g/ml}$ になるように添加して24穴プレートに 1ml/穴 ずつ播種した。これに、供試化合物を $1 \mu\text{l/穴}$ 添加して、3日間培養した。3日後に培養液中のインターロイキン-1 β 量をELISAにて測定した。IC₅₀値は薬物無添加の場合の産生量との比較で求めた。代表的化合物についての結果を表1及び2に示した。

【0 4 8 0】

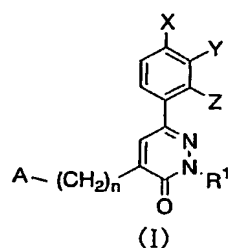
【表 1】

CyprCH₂: シクロプロピルメチル

| 実施例 No. | X | Y | Z | n | R ¹ | R ² (R ³)N- | 塩 | IL-1β 産生 抑制作用 IC ₅₀ (μM) |
|------------|-----|----|---|---|---|---|------|---|
| 8 | Me | F | H | 1 | iso-Bu | Me ₂ N- | HCl | 3.45 |
| 14 | MeO | F | H | 1 | CyprCH ₂ | Me ₂ N- | HCl | 3.61 |
| 18 | MeO | F | H | 1 | CyprCH ₂ | Bn-N ₂ - | 2HCl | 5.40 |
| 21 | MeO | F | H | 1 | CyprCH ₂ | H-N ₂ - | 2HCl | 1.01 |
| 23 | MeO | F | H | 1 | CyprCH ₂ | (HOCH ₂ CH ₂) ₂ N- | HCl | 0.33 |
| 25 | MeO | F | H | 1 | CyprCH ₂ | H ₂ N- | HCl | 2.74 |
| 45 | Me | H | H | 1 | iso-Bu | Me ₂ N- | HCl | 6.21 |
| 47 | Me | H | H | 1 | iso-Bu | Et ₂ N- | HCl | 5.20 |
| 49 | Me | H | H | 1 | iso-Bu | (HOCH ₂ CH ₂) ₂ N- | HCl | 3.53 |
| 83 | F | Me | H | 1 | iso-Bu | Me-N ₂ - | 2HCl | 0.27 |
| 89 | F | Me | H | 1 | iso-Bu | Me ₂ N- | HCl | 5.50 |
| 108 | F | F | H | 1 | iso-Bu | (HOCH ₂ CH ₂) ₂ N- | HCl | 3.44 |
| 143 | F | Me | H | 1 | Cl-  | Me-N ₂ - | 2HCl | 8.55 |
| 149 | MeS | H | H | 1 | CyprCH ₂ | Me-N ₂ - | 2HCl | 1.63 |
| 153 | MeS | H | H | 1 | CyprCH ₂ | Me ₂ N- | HCl | 0.58 |
| 161 | MeS | H | H | 1 | iso-Bu | Me ₂ N- | HCl | 2.78 |
| 163 | MeS | H | H | 1 | iso-Bu |  - | HCl | 2.78 |
| 189 | MeO | F | H | 1 | F-  | Me-N ₂ - | free | 0.87 |
| 192 | MeO | F | H | 1 | F-  | H-N ₂ - | free | 0.64 |
| 213 | MeO | F | H | 3 | CyprCH ₂ | H-N ₂ - | free | 0.24 |
| 216 | MeO | F | H | 3 | CyprCH ₂ | H ₂ N- | free | 1.14 |

【0481】

【表 2】



| 実施例 | X | Y | Z | n | R ¹ | A | IL-1 β 産生 抑制作用 IC ₅₀ (μ M) |
|--------|-----|----|---|---|----------------|--------------------|--|
| 実施例207 | MeO | F | H | 1 | | | 2.7 |
| 実施例208 | MeO | F | H | 1 | | Me ₂ N- | 6.1 |
| 実施例209 | MeO | F | H | 1 | | | 2.8 |
| 実施例210 | MeO | F | H | 1 | | | 3.1 |
| 実施例218 | F | Me | H | 1 | | | 6.8 |
| 実施例222 | F | Me | H | 1 | | | 5.8 |
| 実施例227 | F | Me | H | 3 | | H ₂ N- | 5.2 |
| 実施例230 | F | Me | H | 1 | | | 4.0 |
| 実施例231 | F | Me | H | 1 | | | 5.7 |
| 実施例241 | MeO | F | H | 1 | | | 6.4 |
| 実施例242 | MeO | F | H | 1 | | | 7.7 |

【0482】

実験例 2 (水溶性試験)

試験方法：各供試化合物を表 3 に示す量を量り、精製水 0.05mL ずつ加えて溶解するのに要した水の量からその化合物の溶解度 (%) を求めた。

結果：表 3 に示すように本発明化合物は比較化合物に比べて飛躍的に水溶性が向上している。

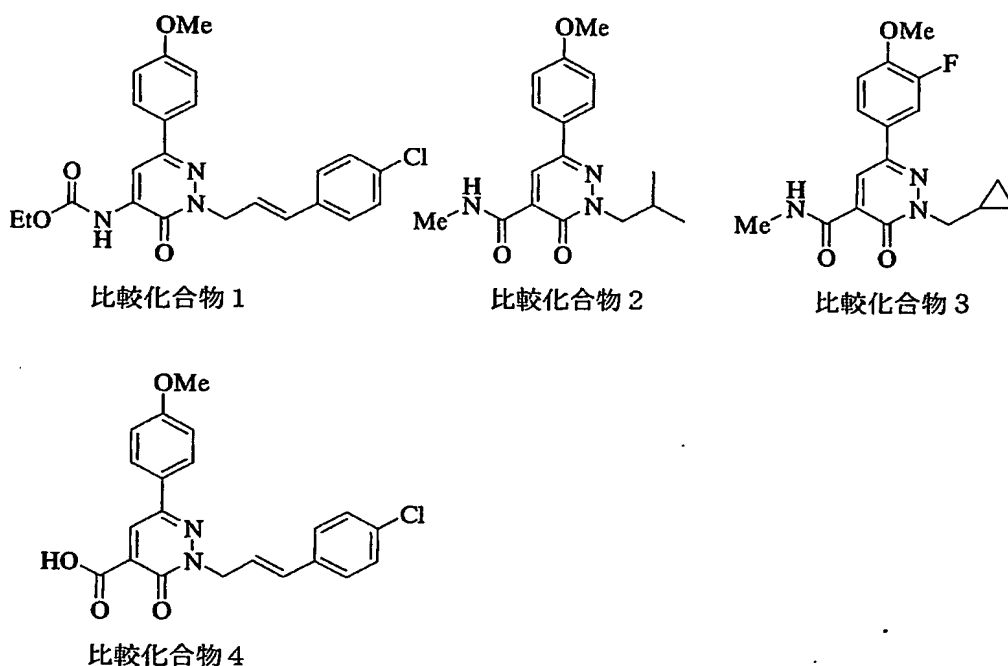
【0483】

【表3】

| 実施例No. | 秤取量 (mg) | 加えた水の量(mL) | 溶解度 (%) |
|---------|-------------|------------|---------|
| 14 | 2.048 | 0.25 | 0.8 |
| 18 | 1.048 | 0.1 | 1 |
| 21 | 10.47 | 0.05 | >20 |
| 23 | 10.82 | 0.1 | 10 |
| 25 | 1.025 | 0.25 | 0.4 |
| 45 | 10.37 | 0.25 | 4 |
| 47 | 10.47 | 0.05 | >20 |
| 89 | 10.57 | 0.05 | >20 |
| 108 | 9.75 | 0.045 | >20 |
| 143 | 5.023 | 0.05 | 10 |
| 149 | 3.09 | 0.03 | >10 |
| 153 | 2.95 | 0.6 | 0.5 |
| 188 | 2.008 | 2.5 | 0.08 |
| 193 | 5.032 | 0.1 | 5 |
| 195 | 5.072 | 2.2 | 0.2 |
| 206 | 2.042 | 3.5 | 0.06 |
| 214 | 5.061 | 0.05 | 10 |
| 217 | 5.061 | 0.05 | 10 |
| 245 | 5.020 | 0.05 | 10 |
| 246 | 4.992 | 0.2 | 2 |
| 247 | 4.999 | 0.05 | 10 |
| 248 | 2.002 | 3.5 | 0.06 |
| 249 | 2.017 | 7.0 | 0.03 |
| 比較化合物 1 | 0.677 | 100 (不溶) | <0.001 |
| 比較化合物 2 | 0.742 | 100 (不溶) | <0.001 |
| 比較化合物 3 | 0.740 | 100 (不溶) | <0.001 |
| 比較化合物 4 | 0.95 | 100 (不溶) | <0.001 |

【0484】

【化6】



【0485】

実験例 3 (ラットにおける経口吸収性試験)

乳鉢にて実施例 83 の化合物及び比較化合物 3 を 0.5%MC 溶液で 2 mg/mL にそれぞれ懸濁し、10 mg/5 mL/kg 雄性 SD ラットに経口投与した。投与 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6 及び 8 時間後に採血し、遠心分離により血漿を得た。化合物の血漿中濃度は HPLC により測定した。その結果図 1 に示すように、比較化合物 3 はほとんど吸収が見られなかったが、水溶性を高めた実施例 83 の化合物は良好な吸収が見られ、経口投与可能な薬剤として有用である。

【0486】

実験例 4 (ラット及びマウスにおける経口吸収性試験)

実験例 3 と同様にして、実施例 23、25、143、193、245、246、247、248 及び 249 の被検化合物をマウス又はラットに経口投与して経口吸収性を試験した。その結果、図 2～図 6 に示すように、実施例 23、25、143、193、245、246、247、248 及び 249 の化合物は、良好な吸収が見られ、経口投与可能な薬剤として有用である。

【0487】

【発明の効果】

本発明によれば、優れたインターロイキン-1 β 産生抑制作用を有する水溶性、経口吸収性の高い水溶性フェニルピリダジン誘導体及びこれを含有する医薬を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】

本発明化合物（実施例83）と比較化合物3の経口吸収性を示す図である。

【図2】

本発明化合物（実施例23）の経口吸収性を示す図である。

【図3】

本発明化合物（実施例25）の経口吸収性を示す図である。

【図4】

本発明化合物（実施例143）の経口吸収性を示す図である。

【図5】

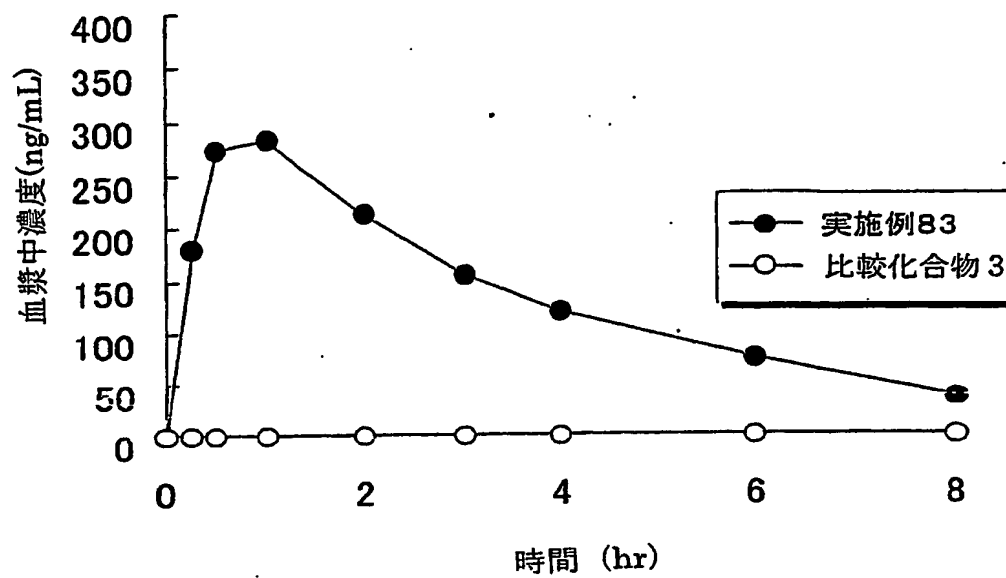
本発明化合物（実施例245、実施例246）の経口吸収性を示す図である。

【図6】

本発明化合物（実施例193、実施例247、実施例248、実施例249）の経口吸収性を示す図である。

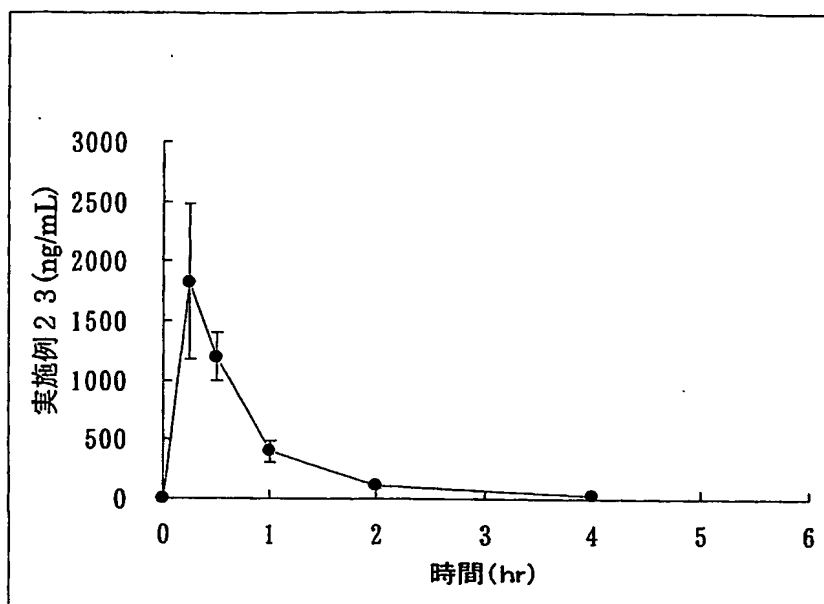
【書類名】 図面

【図 1】

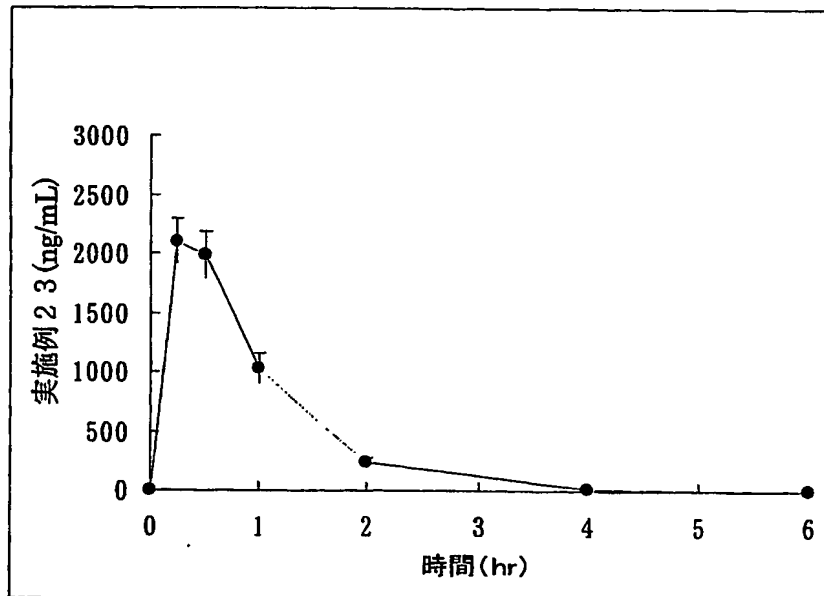


【図 2】

マウス

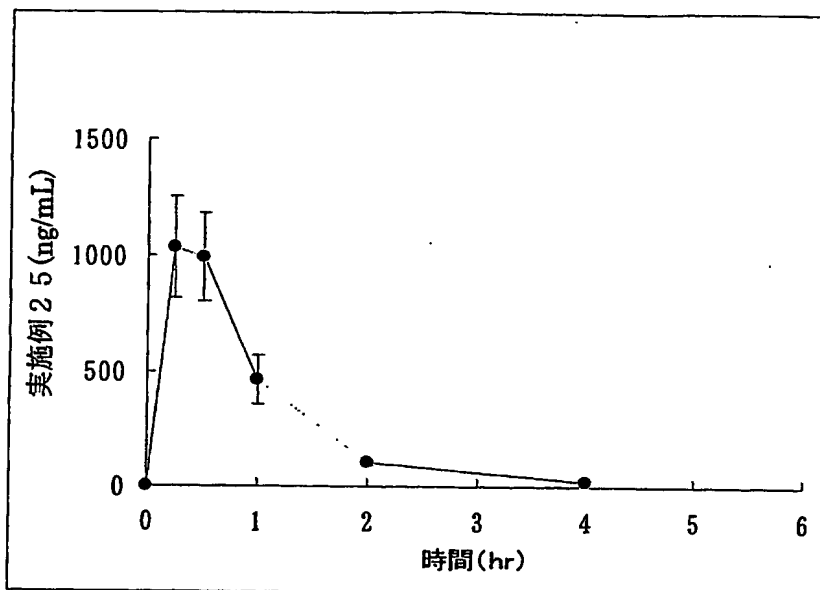


ラット

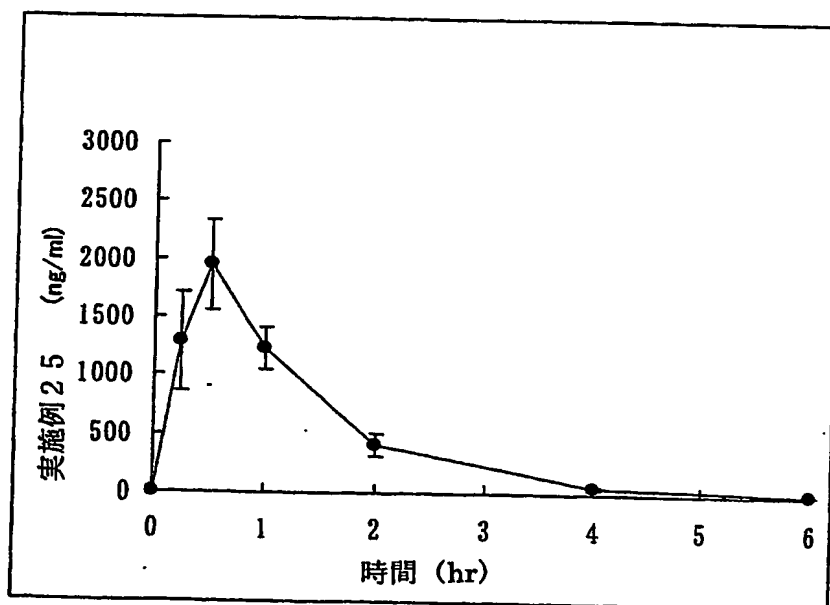


【図 3】

マウス

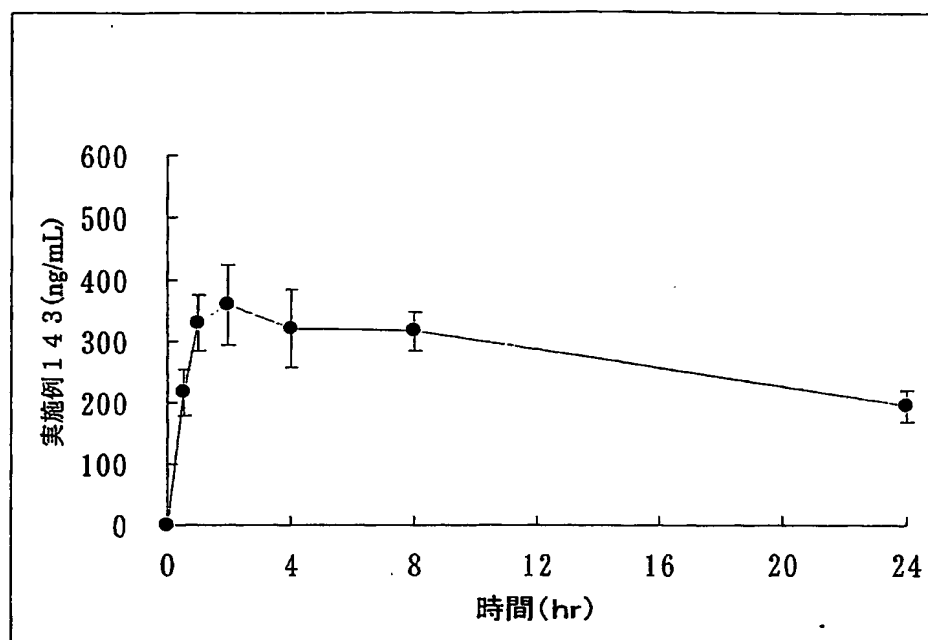


ラット



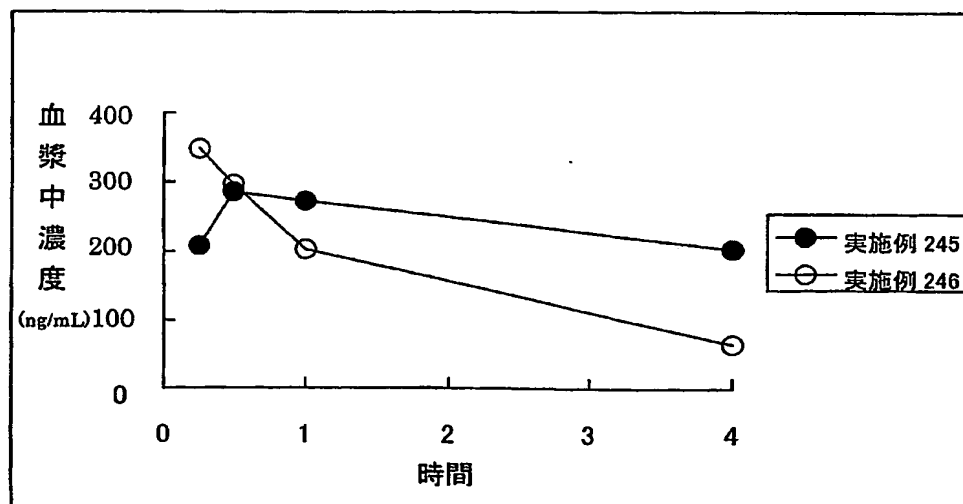
【図 4】

マウス



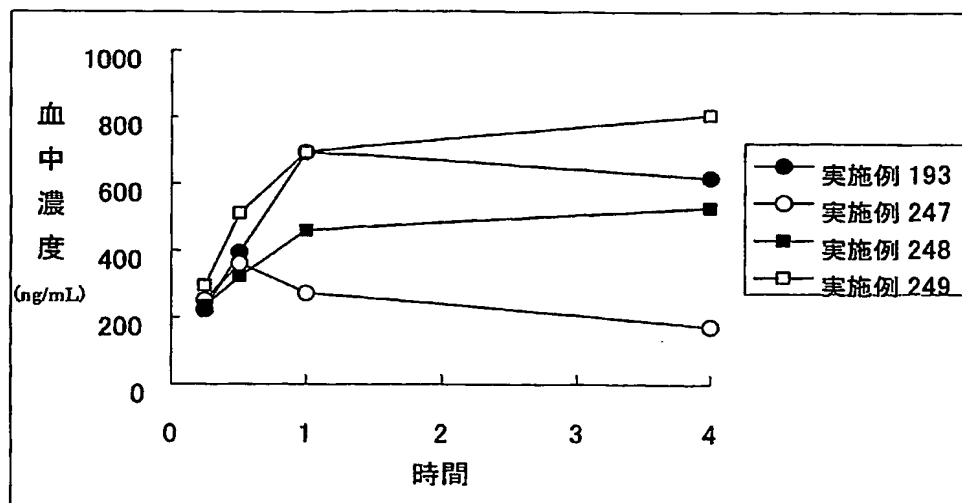
【図 5】

マウス



【図 6】

マウス



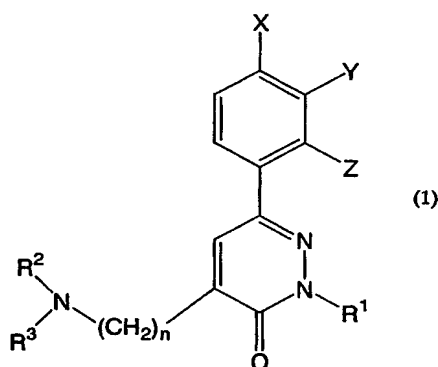
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 優れたインターロイキン-1 β 産生抑制作用を有する水溶性、経口吸収性の高い水溶性フェニルピリダジン誘導体及びこれを含有する医薬の提供。

【解決手段】 本発明は一般式(1)

【化1】



(式中、R¹は、アルキル、アルケニル基等を示し；

R²及びR³は、それぞれ水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、ジヒドロキシアルキル基又はアルキニル基を示すが、R²とR³が隣接する窒素原子と一緒にあって、置換基を有していてもよい含窒素飽和複素環式基を形成してもよく；

X、Y及びZは水素、アルキル、ハロゲン等を示し；nは1～5の数を示す)で表される化合物及びこれを含む医薬組成物に関する。1L-1 β 産生抑制作用を有し、水溶性が高く、かつ経口吸収性が良好である。

【選択図】 なし

認定・付加情報

| | |
|---------|--------------------------|
| 特許出願の番号 | 特願 2 0 0 3 - 0 7 3 4 0 3 |
| 受付番号 | 5 0 3 0 0 4 3 9 6 7 6 |
| 書類名 | 特許願 |
| 担当官 | 第六担当上席 0 0 9 5 |
| 作成日 | 平成 1 5 年 3 月 1 9 日 |

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】 平成 15 年 3 月 18 日

次頁無

特願 2 0 0 3 - 0 7 3 4 0 3

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 1 6 3 0 0 6]

| | |
|----------|---------------------------|
| 1. 変更年月日 | 1 9 9 0 年 8 月 2 0 日 |
| [変更理由] | 新規登録 |
| 住 所 | 愛知県名古屋市中区錦 3 丁目 6 番 2 9 号 |
| 氏 名 | 興和株式会社 |

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images
problems checked, please do not report the
problems to the IFW Image Problem Mailbox**